

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1971

N° 35

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Marie-Claude GIBault

née le 7 Octobre 1942 à ÉTAMPES (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le

**Leucémie Myéloïde Chronique
et
Tuberculose**

Incidences thérapeutiques

Président : Monsieur le Professeur PERREAU

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1971

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Marie-Claude GIBAUT

née le 7 Octobre 1942 à ÉTAMPES (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le

**Leucémie Myéloïde Chronique
et
Tuberculose**
Incidences thérapeutiques

Président : Monsieur le Professeur PERREAU

EXCERPTA MIXTA DE HISTORIA
ET DE LINGUA FRANCICA

EXCERPTA MIXTA DE HISTORIA
ET DE LINGUA FRANCICA



EXCERPTA MIXTA DE HISTORIA
ET DE LINGUA FRANCICA

EXCERPTA MIXTA DE HISTORIA
ET DE LINGUA FRANCICA

EXCERPTA MIXTA DE HISTORIA
ET DE LINGUA FRANCICA

EXCERPTA MIXTA DE HISTORIA
ET DE LINGUA FRANCICA

FACULTE MIXTE de MEDECINE
et de PHARMACIE d'ANGERS

DOYEN : M. RENIER
ASSESEUR : M. GERMAIN
SECRETAIRE : M. MAILLEUX

DOYEN Honoraire : M. ROUCHY
Professeurs Honoraires :

M. AMSLER
M. DAVID
M. ROUSSEAU
M. HZ

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. COTTIN	Chimie Générale
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	Pharmacie Chimique
FRESSINAUD	Clinique Médicale B
GERMAIN	Botanique & Cryptogamie
GOYER	Clin. Chirurgicale B
GUERIN	Biophysique Médicale
GUNTZ	Anatomie
HERISSET	Matière Médicale
HERMANN	Clin. Ophtalmologique
JOLIVET	Chimie Analytique
LAFARGUE	Pharmacie Galénique
MARTIN	Pathologie Chirurgicale
MENARD	Hygiène et Méd. Sociale
MAULLEAU	Clin. Chirurgicale A
OURY	Clin. Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	Clin. Médicale A
REBEL	Histologie
RENIER	Clin. Rhumatologique
ROUCHY	Clin. Gynécologique et Obstétr.
SIMARD	Anatomie Pathologique

PROFESSEUR TITULAIRE A TITRE PERSONNEL

HOCQUET Parassitologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

BONNIOT	Clinique Médicale B
PARSY	O.R.L.
PERTUS	Urologie
ROGNON	Chirurgie Générale
JOUBAUD	Med. Gén. et Expérimentale
TADEI	Med. Gén. et Cardiologie

AGREGES

MM. GODLEWSKI
TESTARD

Neurologie
Pédiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ALLAIN
AUGEREAU
BREGEON
CAVELLAT Mme
CAVELLAT
CARON
COULLAUD
DESNOS
EMILE
FRESNEAU
GIRAULT
GROSIEUX
HUREZ
HUYGHUES-DESPOINTES
LARGET-PIET
LARRA
PILLET
PILLOT
PLANE
PRELOT Mlle
RIBERI
SCHNITZLER Mme
QUERO Mlle

Pharmacologie
Pharmacodynamie
Rhumatologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Electroradiologie
Physiologie
O.R.L.
Neurologie
Médecine Interne
Biochimie Médicale
Gynécologie-Obstétrique
Hématologie-Immunologie
Biochimie Médicale
Pédiatrie génétique
Histologie
Anatomie
Bactériologie
Chirurgie Générale
Physiologie-Zoologie
Médecine Interne
Dermatologie-Vénérologie
Microbiologie

DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES

MM. MARTIN FRERE
THUILLIER
VALTON
WARTEL

Chimie Générale et Minérale
Chimie Biologique
Médecine Légale
Psychiatrie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545912_0026

Par délibération en date du 28 janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

- A MA GRAND-MERE ,

- A MES PARENTS ,

en témoignage d'affection et de gratitude ,

- A MES SOEURS .

A Monsieur le Professeur PERREAU
Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hopitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous confier le
sujet de cette thèse et en accepter la
présidence.

Nous lui exprimons, avec notre
profond respect, nos plus vifs remercie-
ments.

A Monsieur le Professeur OURY

Professeur de Clinique Pneumo-Phtisiologique

Médecin des Hopitaux

A Monsieur le Docteur HUREZ

Maître de Conférences agrégé

d'Hématologie-Immunologie

A Monsieur le Docteur LARGET-PIET

Maître de Conférence agrégé

de Pédiatrie génétique

Qui nous ont fait l'honneur d'être
nos juges.

Nous leur exprimons notre profonde
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur GARDAIS

Chef de Clinique - Assistant des Hopitaux

Qui nous a beaucoup aidé à la
réalisation de cette thèse.

Nous lui exprimons toute notre
gratitude.

A Monsieur le Docteur SIBERTIN-BLANC

Qui nous a accueilli avec bienveillance à l'Hopital de SAUMUR.

P L A N

I - INTRODUCTION

II - OBSERVATIONS

III - LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE ET TUBERCULOSE :

A - Fréquence.

B - Influences réciproques ;

1) - La Tuberculose : facteur favorisant de la Leucémie myéloïde chronique.

- Influence de la Tuberculose sur l'hématopoïèse.

2) Influence de l'Hémopathie sur l'apparition de la Tuberculose :

- capacité de phagocytose des polynucléaires de la
Leucémie myéloïde chronique.

- production d'anticorps dans la Leucémie myéloïde
chronique.

C - Diagnostic différentiel entre Leucémie myéloïde chro- nique et réaction leucémoïde due à la Tuberculose.

IV - ACCIDENTS TUBERCULEUX DUS AU TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE MYELOI- DE CHRONIQUE :

A - Le Traitement.

B - Influence des thérapeutiques sur le système de défense :

1) Traitement habituel : - Radiothérapie.

- Antimitotiques :

(MISULBAN - HYDROXYUREE)

2/ Traitement occasionnel : Corticoïdes.

V - CONCLUSION

VI - BIBLIOGRAPHIE.

I N T R O D U C T I O N

Nous avons eu l'occasion de rencontrer trois observations de leucémies myéloïdes chroniques au cours desquelles une tuberculose est apparue. La survenue concomittente d'accidents thérapeutiques fait incriminer les traitements administrés.

Notre but, après avoir rappelé les liens qui unissent Tuberculose et Leucémie Myéloïde Chronique, est de discuter le mécanisme de ces faits.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° I

Mme D..., 50 ans, se rend pour la première fois à la Consultation externe de la Clinique Médicale A de l'Hôpital le 5 octobre 1961. Cette femme, sans antécédents particuliers, se plaint de troubles dyspeptiques : digestion lente et difficile, ballonnement, et d'amaigrissement (5 Kg en 2 mois).

Elle amène avec elle des radiographies datant du mois précédant qui montrent une importante distension de l'estomac. Il n'y a ni lésion organique de type ulcéreux ou néoplasique.

Chez cette femme pâle et amaigrie, l'examen de l'abdomen ne révèle rien d'autre qu'une importante splénomégalie.

Il existe également : - Une petite adénopathie isolée, de la grosseur d'une lentille, au niveau de la chaîne latérale du cou à droite.

- Des ecchymoses discrètes ; ni purpura ni pétéchies. Le signe du Lacet est négatif.

Elle est hospitalisée dans le but de lui faire un bilan complémentaire.

1ère HOSPITALISATION : DU 12 AU 23 OCTOBRE 1961 : Bilan complémentaire

- Hémogrammes :

	<u>5.10.61</u>	<u>19.10.61</u>
- Hématies :	3.650.000	3.690.000
- Leucocytes :	<u>150.000</u>	<u>176.000</u>
- P.N. :	50,5 %	47 %
- P.E. :	I	4,5
- P.B. :	2,5	3
- Lympho. :	3,5	4,5
- Mono. :	I	I
- Métamyélo. :	13,5	11,5
- Myélo. :	21,5	23,5
- Promyélo. :	1,5	2,5
- Cell. souches :	5	2,5
- Plaquettes :	390.000	250.000

- Par ailleurs :

- Urée : 0,37 g ; Glycémie : I g

- Radiographie pulmonaire : "Image thoracique normale"

En conclusion, le diagnostic posé est celui d'une Leucémie myéloïde chronique. Traitement : MISULBAN 6 mg par jour.

D'OCTOBRE 1961 A DECEMBRE 1963, ELLE EST SUIVIE TRES REGULIEREMENT
EN CONSULTATION EXTERNE A LA CLINIQUE MEDICALE A :

	<u>6.II.61</u>	<u>20.II.61</u>	<u>6.I2.61</u>
- Etat général et examen clinique	: Bon état général : Splénomégalie - : Pas d'ecchymoses	: Bien. : Reprise de poids	: Bien. : Pas d'hémorragies cutanées.
- <u>Hémogrammes</u> (sous traitement de MISULBAN)	:	:	:
- Hématies	: 3.580.000	: 3.610.000	: 3.890.000
- Leucocytes	: 18.200	: 4.400	: 2.600
- P.N.	: 55 %	: 68,5 %	: 63,5 %
- P.E.	: 3,5	: I	: 2
- P.B.	: II	: 2	: 4
- Lympho.	: 18	: 23	: 26
- Mono.	: 4	: 4	: 4
- Métamyélo.	: 4	: I	:
- Myélo.	: 3,5	:	:
- Promyélo.	:	:	:
- Cell. souches	:	:	:
- Plaquettes	: 240.000	: 160.000	: 75.000
- <u>Traitement</u>	: MISULBAN 4mg X 6j.	: MISULBAN 2mgX 4 J.	: <u>ARRET DU MISULBAN</u>

- Le 6 décembre 1961 : Arrêt du MISULBAN après 2 mois, à peine, de traitement. Dose totale prise : 240 mg.

- Evolution ultérieure (sans thérapeutique) :

	<u>18.12.61</u>	<u>8.1.62</u>	<u>30.1.62</u>	<u>21.2.62</u>
Etat général et examen clinique	: Ecchymoses et purpura : au niveau des doigts et des membres inférieurs.	: Ecchymoses et purpura +	:	: Ecchymoses et purpura -
<u>Hémogrammes</u>	:	:	:	:
- Hématies	: 3.990.000	: 3.990.000	: 3.810.000	: 3.070.000
- Leucocytes	: 2.800	: 2.400	: <u>2.000</u>	: 2.200
- P.N.	: 52,5 %	: 65,5 %	: 41,5 %	:
- P.E.	: 1,5 %	: I	: I	:
- P.B.	:	:	:	:
- Lympho.	: 43,5	: 31,5	: 51,5	:
- Mono.	: 2,5	: 2	: 4,5	:
- Métamyélo.	:	:	: I	:
- Myélo.	:	:	: 0,5	:
- Promyélo.	:	:	:	:
- Cell. souches	:	:	:	:
- Plaquettes	: <u>moins de 20.000</u>	: moins de 20.000	: 30.000	: 30.000
<u>Myélogramme</u>	:	:	:	: <u>Moelle désertique.</u>
	:	:	:	: <u>Aplasie médullaire.</u>
	:	:	:	:

En conclusion : Aplasie médullaire post thérapeutique.

Cliniquement : purpura thrombopénique.

Il est à noter l'action retard du MISULBAN qui fait baisser le chiffre des leucocytes et des plaquettes bien après l'arrêt du traitement.

L'aplasie persistera jusqu'en juin 1963 (I an I/2), malgré les transfusions sanguines itératives que la malade a subi. A cette date : Hématies : 3.700.000, leucocytes : 4.000 (P.N. : 56 %, P.E. : 3.5 %, P.B. : 0,5 %, Lympho. : 32,5 %, mono. : 7,5 %) plaquettes : 150.000.

2ème HOSPITALISATION : DU 10 au 21 DECEMBRE 1963 :

- Le 10 décembre, la malade vient consulter pour douleur de la jambe gauche et température à 37°6. Elle présente un nodule d'aspect inflammatoire, isolé, au-dessus de la malléole externe gauche.

- le 11 décembre : T° 37°5. Pas d'amaigrissement.

Douleurs vives des deux membres inférieurs

Apparition de nouures multiples sur les deux jambes entre la cheville et le genou, rouges, surélevées, douloureuses spontanément et à la pression. Aucune autre localisation. Il n'y a pas de signe articulaire, pas d'hydrarthrose.

L'examen clinique est par ailleurs négatif.

- Examens biologiques :

1) V.S. : 40/60

Taux de Prothrombine : 100 %
Acide Urique : 40 mg

2) Hémogramme : Hématies : 3.950.000 ; Leucocytes : 4.500

(P.N. 72, P.E. : 1, P.B. : 0,5, Lympho : 22,5, Mono. : 4) ;

Plaquettes : 150.000.

- 3) Cuti-réaction +++, phlycténulaire et formant un nodule douloureux.
- 4) Radiographie pulmonaire : "Image thoracique normale."
- 5) Fond d'oeil : normal.

En conclusion :

- Erythème noueux de primo-infection, d'apparition tardive, sans lésion thoracique.

- pas de modification de l'hémogramme, parfaitement stabilisé.

Traitement : RIMIFON 600 mg par jour

STREPTOMYCINE Ig par jour, rapidement mal supportée.

NOVEMBRE 1967 : APRES 66 MOIS SANS TRAITEMENT, RECHUTE DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE.

Examen clinique négatif, mais à l'hémogramme : Hématies : 4.200.000, Leucocytes : 17.000 (P.N. : 74 %, P.E. : 2.50 %, P.B. : 5,5 %, Mono. : 4.5 %, Lympho. : 8.50 %, Métamyélo. : I, Promyélo. I) Plaquettes : 640.000.

Reprise du MISULBAN : 4 mg par semaine.

Par la suite, et jusqu'à la dernière consultation où nous l'avons vue, le 17 avril 1971, la malade a fait deux poussées légères d'hyperleucocytose avec hyperplaquettose (Décembre 1968 : leucocytes : 12.000, plaquettes : 460.000 ; juin 1970 : leucocytes : 14.000). Mais à chaque fois avec formule subnormale, sans myélémie, et sans signe clinique

de L.M.C. Reprise efficace du MISULBAN.

Le 17 AVRIL 1971 :

Etat général relativement satisfaisant, quoique l'on note un amaigrissement de 3 kg en 1 an, une asthénie, une toux avec expectoration muco-purulente.

- A l'examen : - Purpura ecchymotique des deux avant-bras.
- Pas de splénomégalie.
- Quelques petites adénopathies au niveau des creux axillaires.
- Examen pulmonaire normal.

Examens biologiques :

- Héogramme : Hématies : 3.990.000, leucocytes : 15.100
(P.N. : 78 %, P.E. : 6 %, P.B. : 0 %, Lympho. : 14 %, Mono. : 2%
plaquettes : 360.000.

- Examen de crachats : Flore banale. Pas de B.K.
- Radiographie pulmonaire : "Accentuation des opacités vasculaires sans lésion parenchymateuse particulière".

RESUME : Leucémie myéloïde chronique diagnostiquée en octobre 1961.
Après 2 mois de traitement par MISULBAN (dose totale : 240 mg),
aplasie médullaire.

Apparition d'un érythème noueux tuberculeux en décembre 1963.
Pas de rechute de la L.M.C. jusqu'en Novembre 1967.

Par la suite, 3 poussées légères d'hyperleucocytose réagissant bien au traitement.

SURVIE ACTUELLE DE PRES DE DIX ANS.

OBSERVATION N° 2

M. H..., 68 ans, a été hospitalisé pour la première fois dans le service de Clinique Médicale A de l'Hopital, le 5 février 1968, pour une leucopénie.

Deux choses sont à relever dans ses antécédents :

I) Un mal de Pott en 1948.

2) Une leucémie myéloïde chronique connue depuis 1961 : le 10 Octobre 1961, en effet, un examen de sang montre : Hématies : 4.450.000, leucocytes : 173.400 - formule : P.N. : 54 %, P.E. : 1,5 %, P.B. : 3 %, lympho. : 5 %, métamyélo. : 11,5 %, myélo. : 19 %, promyélo. : 1,5 %, blastes : 3 %.

Depuis plus d'un an, le malade est fatigué, amaigri, anorexique.

Un hémogramme montrant en Octobre 1967 une hyperleucocytose à 36.800, le malade reçoit un traitement de MISULBAN (6 mg/j pendant 1 mois). Début janvier, les leucocytes sont au chiffre de 14.200 ; le 1er février, ils sont à 2.600. M. H... est hospitalisé.

Ie SEJOUR : FEVRIER-MAI 1968 :

Sujet amaigri (perte de 6 kg en 6 mois), en mauvais état général

Température : 38°

L'examen physique montre une ascite avec légère hépatosplénomégalie.

- Examens biologiques :

Hémogrammes :

	<u>6.2.68</u>	<u>12.2.68</u>	<u>12.3.68</u>	<u>18.3.68</u>	<u>22.3.68</u>	<u>25.3.68</u>	<u>22.4.68</u>	<u>13.5.68</u>
H.R.	3400000	3450000	2800000	2600000	3380000	3600000	3870000	4080000
Hb (%)	61	62	54	55	69	64	74	75
H.G.	0,89	0,89		1,05	1,02	0,89	0,96	0,92
H.B.	2.600	2.000	1.440	1.800	2.100	2.000	5.000	5.000
H.N. (%)	84	92,5	68,5	61,5	57	70	87,5	75,5
H.E. (%)				2	1	0,5		0,5
H.B. (%)		1		1	2			0,5
Lympho. (%)	9	4	17,5	21	22	14	5	12
Monoc. (%)	7	2,5	14	14,5	18	15	7	11
Plétamyélo. (%)								
Myélo. (%)							0,5	0,5
Plaquettes	60.000		180.000	160.000	160.000		300.000	

Myélogramme :

" Moelle d'allure hypoplasique sans cellules malignes ".

H.S. : 18/40

Urée : 0,32 g/l

Glycémie : 1,17 g/l

B W . Kleine -

le 6.2.68

- Tests hépatiques :

Taux de prothrombine : 84 %

Bilirubine totale : 15 mg/l

Cholestérol total : 1,12 g/l

Fer sérique : 130 γ

Phosphatases acides : 1,4 U.K.J.

Phosphatases alcalines : 16,5 U.K.A.

Mac Lagan : 5

Sels et pigments biliaires : 0

Electrophorèse :

Protides totaux : 72 g/l

Albumine : 43 %

α_1 Glob. : 2 %

α_2 Glob. : 9,5 %

β Glob. : 13 %

γ Glob. : 32 %

- Ponction d'ascite :

Aspect séreux.

Chlorures : 5,8 g/l

Albumine : 22 g/l

Rivalta +

P.N. : 20 %

Lympho. : 77 %

Pas de germes. Cultures stériles.

Recherche de B.K. - . Cultures sur milieu de Lowenstein -

Pas de cellules malignes.

- Examens de crachats :

A 6 reprises : absence de B.K.

Mais le 29.4.68 : présence de B.K. sur lame après homogénéisation.

- Cuti - le 5.2.68

+ le 18.3.68

- Fond d'oeil : normal

- Examens radiologiques :

1) Radiographies pulmonaires :

- le 5.2.68 : "Miliaire disséminée"
- le 16.2.68 : "Miliaire bilatérale"
- le 7.3.68 : " "
- le 22.4.68 : "Image micronodulaire en nette régression"

2) Abdomen sans préparation :

Lithiase vésiculaire. Diverticulose du sigmoïde. Pas de calcification splénique ni surrénalienne.

- Scintigraphie splénique : Faible fixation, mais rate augmentée de volume.

- Laparoscopie (après 2 mois de traitement anti-tuberculeux) :

Aucun signe de tuberculose hépatique ou péritonéale décelable.

En conclusion :

1) Hypoplasie médullaire thérapeutique due au MISULBAN.

2) Tuberculose miliaire avec localisation pulmonaire et péritonéale.

Le malade reçoit : - STREPTOMYCINE Ig I.M./j pendant 3 mois.

- P.A.S.

- I.N.H. 600 mg/j

Il quitte l'Hopital le 19.5.68 avec un traitement d'entretien de

450 mg de RIMIFON par jour.

2e SEJOUR : SEPTEMBRE-OCTOBRE 1968:

Nouvelle hospitalisation pour hyperleucocytose avec myélémie.

A l'examen, seuls signes positifs : - Hépatomégalie débordant de 3
travers de doigt.

- Splénomégalie : pôle inférieur
nettement palpable.

- Examens biologiques :

- Hémogrammes :

	<u>9.7.68</u>	<u>22.8.68</u>	<u>3.9.68</u>	<u>9.9.68</u>	<u>17.9.68</u>	<u>28.9.68</u>	<u>30.9.68</u>	<u>3.10.68</u>
G.R.	chiffres non com-		3610000	3800000	3210000	3300000	2500000	3500000
	muniés.							
Hb (%)			64	61	59	59	58	64
V.G.			0,88	0,80	0,92	0,89	0,82	0,92
G.B.	53.900	122.800	64.400	60.000	20.200	9.950	7.500	7.350
P.N. (%)	79		66	52	68,5	79	80	88
P.E.				0,5	0,5	1,5		0,5
P.B.			8	10	5	5	7	2,5
Lympho.	10		4,5	1,5	2,5	7	6	4
Mono.			4	2	5	1	3	4
Métamyélo.	6		3	12,5	10	3,5		
Myélo.	10		10,5	15	7	2,5	1,5	0,5

Promyélo.	0,5		0,5				
Cell. souches	4						
Plaquettes	325.000	260.000	250.000	260.000	300.000	240.000	
! ----- !							
Avant l'hospitali- sation.	!						!

Evolution sous MISULBAN

- Myélogramme (4.9.68) :

Moelle très dense avec infiltration granulocytaire et érythroblastopénie relative.

- Phosphatases alcalines leucocytaires : 127.

- Glycémie : 3,81 g/l (1e 3.9.68) 1,46 g/l 1e 3.10.68 (sous DOLIPOL)

Cycle glycémique : 8 h 3,67 g/l

 11 h 5,64

 17 h 4,50

Glycosurie des 24 h : 46 g/ 24 h

 27 g/l

- Tests hépatiques : Cholestérol total : 1,65 g

Taux de Prothrombine : 65 %

Clearance de la B.S.P. : 8,5 % du volume plasmatique
épuré en 1 mn.

- Examens radiologiques : Radiographie pulmonaire :

" Quelques discrets petits nodules de la région sous-claviculaire droite ".

En conclusion :

1) Leucémie myéloïde chronique.

Traitement : 6 mg par jour de MISULBAN pendant

I mois puis 6 mg par semaine.

2) Diabète discret équilibré avec 2 cp de DOLIPOL
par jour.

3e SEJOUR : FEVRIER 1969 :

Ramollissement cérébral : Aphasie et hypertonie gauche
transitoires.

A cette occasion :

1) Bilan de la L.M.C.

- Hémogramme : Hématies : 4.510.000, leucocytes : 30.800 (P.N. 64,5%
P.B. : 13,5 %, lympho. : 2,5 %, mono. : 4, métamyélo. : 4, myélo. :
8,5, promyélo. : 2, cell. souches : 1) Plaquettes : 400.000. Le
MISULBAN est continué à 6 mg par semaine.

2) Bilan de la Tuberculose

- Cytobactériologie des crachats : Recherche de B.K. négative 2 fois.
- Radiographie thoracique : Aucun signe de lésion évolutive pulmonai-
re.

Le traitement par RIMIFON est continué.

3) Bilan du Diabète : Glycémie : 1,73 g/l

Glycosurie : 0 à 2 g dans les
urines de 24 h.

Traitement : 2 cp de DOLIPOL par jour.

4e SEJOUR : JANVIER-FEVRIER 1971

Nouvelle hospitalisation pour asthénie, amaigrissement (2kg en I mois) et douleurs abdominales.

Pas de fièvre.

T.A. : 9,5 / 6

L'examen montre une mélanodermie, surtout marquée au niveau du visage, de l'abdomen, des cicatrices, sans atteindre des muqueuses.

Par ailleurs, hépato-splénomégalie.

- Examens biologiques :

- I7 céto. : 2,9 mg par 24 h après stimulation : 4,4 mg

- I7 OH : 2,3 mg par 24 h après stimulation : 12,4 mg

- Hémogramme : Hématies : 2.710.000, leucocytes : 1.400 (P.N.: 79,5 %, P.E. : I, P.B.: I,5, lympho. : II, mono. : 4,5, myélo. : 2,5).

- Recherche de B.K. dans les crachats négative après homogénéisation et culture sur milieu de Lowenstein.

- Glycémie : I,20 g

Glycosurie : 0

En conclusion :

1) Insuffisance surrénalienne fonctionnelle en raison du test de Thorn positif.

2) Leucopénie et anémie post-thérapeutiques. Arrêt du MISULBAN.

3) Tuberculose bien stabilisée. Le RIMIFON est continué à la dose de 450 mg par jour.

4) Diabète bien équilibré par le régime seul. Le DOLIPOL a été arrêté 6 mois auparavant.

5e SEJOUR : MARS 1971 : pour hyperleucocytose à 21.000.

A l'examen du malade, on note :

- une hépatomégalie mesurant 16 cm sur la ligne mamelonnaire, lisse, régulière.

- Une splénomégalie importante et un module soulevant l'hypochondre gauche.

- Une ascite.

- Des oedèmes malléolaires.

- Examens biologiques :

- Hémogramme : hématies : 2.460.000, leucocytes : 20.100,
(P.N. : 55,5 %, P.E. : 0,5 %, P.B. : 2,5 %, lympho. : 4 %, mono. : 9 %, métamyélo. : 9%, myélo. : 17 %, promyélo. : 1%, cellules souches : 15 %, plaquettes 130.000.

- Phosphatases alcalines leucocytaires : 155.
- Présence d'un chromosome Philadelphie.
- Myélogramme : moelle assez riche, essentiellement granulocytaire.

- Glycémie : 1,40 g/l Glycosurie : 0

- Recherche de B.K. dans les crachats négative après homogénéisation et culture sur milieu de Lowenstein.

- <u>Tests hépatiques</u> :	Protides totaux : 55 g/l
Taux de prothrombine : 74 %	Electrophorèse :
Mac Lagan : 4,5	Alb. : 53 %
Hanger : 0	α_1 Gl. : 6 %
B.S.P. Au bout de 5 mn : 59,5 %	α_2 Gl. : 13 %
10 mn : 34 %	β Gl. : 10 %
15 mn : 21 %	γ Gl. : 18 %
45 mn : 12,8 %	

- Liquide d'ascite : Chlorure : 6,55 g/l
Albumine : 10 g/l
Rivalta -

P.N. : 68 %
Lympho. : 24 %
Cellules histiocytaires : 8 %

Pas de germes.
Absence de cellules malignes.

- Examens radiologiques :

I) Radiographie pulmonaire : Pas de signe de lésion évolutive.

2) Transit oeso-gastro-duodénal : Varices oesophagiennes caractéristiques. L'estomac est refoulé par l'hypertrophie hépatique à droite et splénique au niveau de la grande courbure. A signaler une lithiase vésiculaire. Pas de lésion gastro-bulbaire visible.

- Laparoscopie : Hépatomégalie sans caractère particulier.

Splénomégalie tumorale avec masse importante à sa partie moyenne et droite qui évoque un processus malin compte-tenu de l'hypervascularisation de l'épiploon qui la recouvre dans sa totalité.

- Scintigraphie splénique :

I) Splénomégalie.

2) Suspicion d'une lacune "avec les réserves qui s'imposent lorsque celle-ci est marginale".

...

EN RESUME :

- Leucémie myéloïde chronique diagnostiquée en octobre 1961 chez un ancien tuberculeux.

- Aplasie médullaire au MISULBAN après un traitement de 6 mg par jour pendant un mois.

- Apparition, pratiquement simultanée, d'une Tuberculose miliaire à localisation pulmonaire et péritonéale.

- Par la suite, découverte d'un diabète discret.

Actuellement :

- SURVIE DE 10 ANS d'une leucémie myéloïde chronique qui parait, actuellement, relativement bien stabilisée.

- Tuberculose stabilisée.

- Diabète léger, bien équilibré par le seul régime hypocalorique.

- Problème actuel d'un syndrome d'hypertension portale ou d'une cirrhose chez un malade porteur d'une grosse rate avec nodule superficiel? M. H... est actuellement encore hospitalisé.

OBSERVATION N° 3

M. P..., 50 ans, est hospitalisé le 27 décembre 1963 pour syndrome hémorragique.

Dans ses antécédents, il faut souligner l'existence, en 1950, d'une tuberculose pulmonaire excavée traitée par pneumothorax extra-pleural.

Histoire de la maladie :

En juin 1963, il y a six mois, une leucémie myéloïde chronique a été découverte chez ce malade : splénomégalie ; à l'examen sanguin : hématies : 3.570.000, leucocytes : 170.000 (P.N. : 47 %, P.E. : 1 %, P.B. : 8 %, lympho. : 0, Mono. : 0, Myélocytes : 17 %. Le reste de la formule ne nous est pas communiquée).

Il a alors été traité par MISULBAN à doses croissantes jusqu'à 8 mg par jour, pendant 1 mois ; puis la thérapeutique est passée à 2 mg par jour pendant le mois suivant ; puis 1 jour sur 2 : 3mg, le jour intercalaire : 2 mg. Le 11 septembre 1963, le traitement est arrêté car une leucopénie est mise en évidence à l'examen sanguin. Le malade a reçu en tout 240 mg de MISULBAN.

Evolution des hémogrammes pendant le traitement :

	<u>8.6.63</u>	<u>24.6.63</u>	<u>20.7.63</u>	<u>2.8.63</u>	<u>8.8.63</u>	<u>11.9.63</u>	<u>25.9.63</u>
H.R.	3570000	3920000	3500000	4200000	4400000	3700000	3900000
H.B.	170.000	240.000	95.000	16.700	13.300	<u>3.500</u>	<u>2.200</u>
Hb %	65	80	68	70	81	73	73
H.N. %	47	38	78	83	81	77	65
H.E.	I	2		I	I	I	2
H.B.	8	I		2	3	2	
lympho.			4	7	12	16	28
mono.				I	I	4	5
tyélo.	I7		7	6	2		

ARRET DU
MISULBAN

Du 25 septembre au 26 octobre, date de son entrée dans un hopital périphérique. Il reçoit 9 transfusions sanguines et du CORTANCYL.

Du 26 octobre au 27 novembre, durant son séjour à l'Hopital de Cholet, il reçoit 11 transfusions de sang et des corticoïdes à haute dose.

Dans cet hopital, est découvert un épanchement pleural gauche. La ponction pleurale montre qu'il s'agit d'un liquide hémorragique. Il n'est pas retrouvé de B.K. à l'examen direct mais l'incubation au cobaye se révélera, 6 semaines plus tard, positive.

Par ailleurs, examen de crachats : B.K. -

A la sortie de l'Hopital, les transfusions sanguines sont continuées à domicile au rythme de 2 par semaine.

- <u>Hémogrammes</u> :	<u>30.II.63</u>	<u>6.I2.63</u>	<u>13.I2.63</u>
G.R.	4.330.000	3.200.000	3.450.000
G.B.	2.400	1.300	4.000
Plaquettes	60.000	100.000	140.000

C'est alors qu'apparaissent sur le malade des taches purpuriques et des ecchymoses spontanées, d'abord localisées puis généralisées.

M. P... est hospitalisé à la Clinique Médicale A de l'Hopital d'Angers.

Ie SEJOUR : du 27 DECEMBRE 1963 au 5 SEPTEMBRE 1964 :

I) A l'entrée, le malade présente :

- Un syndrome hémorragique cutané fait de pétéchies et d'ecchymoses diffuses sur tout le corps. La muqueuse buccale présente également des placards hémorragiques.

- Un syndrome anémique fait uniquement d'une pâleur cutanée et d'une décoloration des muqueuses, sans autre signe.

- L'examen ne retrouve ni splénomégalie, ni adénopathie.

2) Le 31 décembre, le malade fait une hématurie.

- Examens biologiques :

- Hémogrammes (évolution sous transfusions sanguines, tous les jours, puis espacées.

Total : 38 l.)

	<u>G.R.</u>	<u>G.B.</u>	<u>Plaquettes</u>	<u>P.N.</u>	<u>P.E.</u>	<u>P.B.</u>	<u>Lympho.</u>	<u>Mono.</u>	<u>Myélo.</u>
<u>12.63</u>	2.000.000	4.200		33,5	I		56,5	6,5	
<u>1.64</u>	3.710.000	2.200	< 10.000	46	I		42		4
<u>2.64</u>	1.980.000	2.600	< 10.000	41	I		40	12.5	5
<u>3.64</u>	3.540.000	1.800	< 20.000	40	I		46	10	I
<u>4.64</u>	2.500.000	3.000	< 20.000	49	I		38	12	
<u>6.64</u>	3.260.000	1.800	20.000	67	I		21	10	I
<u>7.64</u>	3.010.000	2.400	< 20.000	62	I		27	10	
<u>8.64</u>	3.750.000	2.200	20.000	43			42,5	14,5	

- Myélogrammes :

28.12.63 : "Frottis peu dense. Les érythroblastes sont très diminués. Il n'y a que très peu de plaquettes et pas de mégacaryocytes sur les lames examinées".

28.2.64 : "Moelle désertique, dans laquelle il n'y a ni érythroblastes, ni plaquettes, ni mégacaryocytes".

- Examens sanguins divers :

Urée : 0,56 g/l

Fibrine : 2 g/l

Taux de prothrombine : 100%

Fer sérique : 290 X

- 2 examens de crachats négatifs 2 fois après homogénéisation.

- Radiographie pulmonaire : Comblement du cul de sac gauche.
A droite : séquelles de lésions du I/3 supérieur du poumon.
- Fond d'oeil : Plaquard hémorragique de l'oeil gauche sous la papille.

3) Le 14 Mai 1964 : Apparition d'un ictère, sans fièvre ni arthralgies, accompagné d'urines foncées et de selles décolorées. A l'examen, on trouve une hépatomégalie ferme, lisse, sensible, dépassant de 5 cm le rebord costal. Ni splénomégalie, ni adénopathies.

- Tests hépatiques

	<u>15.5.64</u>	<u>29.8.64</u>
- Transaminases : S.G.O.T. :	420 U.K.	234 U.K.
S.G.P.T. :	380	390
- Bilirubine totale :	50 mg	11 mg
- Cholestérol total :	1,70 g	1,70 g
estérifié :		1,20 g
- Hanger		++
- Mac Lagan :		60
- Phosphatases alcalines :	18 U.K.A.	8,4 U.K.A.
- Sels biliaires urinaires :	0	0
- Pigments biliaires urinaires :	+++	0

Conclusion : I) Aplasie médullaire due au traitement par MISULBAN d'une leucémie myéloïde chronique.

2) Pleurésie tuberculeuse (traitement : STREPTOMYCINE.
RIMIFON)

3) Hépatite post-transfusionnelle probable.

2e SEJOUR : JUILLET-AOUT 1966 :

Nouvelle hospitalisation pour Hémochromatose post-transfusionnelle.

Ce malade a, en effet, reçu de septembre 1963 jusqu'à cette date (Juillet 1966) 280 transfusions de 250 cc ou de 50 cc de sang.

L'examen montre :

- Une pigmentation cutanée, ardoisée, diffuse mais prédominant aux parties découvertes.
- Une hépatomégalie lisse, ferme, débordant de 10 cm le rebord costal.
- Une splénomégalie dépassant de 2 cm le rebord costal.
- Il n'y a ni ascite, ni circulation collatérale.
- Le reste de l'examen est négatif ; en particulier, il n'y a aucun signe clinique de diabète.

Une élimination urinaire provoquée de fer par DESFERAL est entreprise.

- Examens biologiques :

- Fer sérique : 265 μ (1e 29.7.66)

- Coefficient de saturation de la sidérophiline : I
- Fer urinaire / 24 h. : traces indosables.

- Tests hépatiques :

Taux de Prothrombine : 66 %

Mac Lagan : 46

Hanger +++

Electrophorèse : Protides totaux : 59 g/l

Albumine : 55 %

α_1 Glob. : 4,5 %

α_2 Glob. : 8

β Glob. : 8,5

γ Glob. : I4

Sels et pigments biliaires urinaires : 0

- Glycémie : 0,82 g/l

- Hémogramme : hématies : 3.580.000, leucocytes : 2.400,
(P.N. : 30,5 %, P.E. : I, P.B. : 0,5, lympho. : 63,5, mono. :
4) plaquettes : moins de 20.000.

- Examen de crachats : "Très rares bacilles alcool-résis-
tants."

- Radiographie pulmonaire : Pas d'image évolutive apparente.

3e SEJOUR : DU 20 au 30 NOVEMBRE 1966 : pour infection de sa poche extra-
pleurale.

- Température à 39°.

- Dyspnée, toux, expectoration muco-purulente.

- A l'examen physique : matité du sommet pulmonaire droit avec diminution du murmure vésiculaire.

Par ailleurs, hépatomégalie débordant de 2 cm le rebord costal, rate non palpable, Ni pétéchie, ni ecchymoses.

- Examens biologiques :

- Examens de crachats : 1 examen sur 3 pratiqués B.K. +
- Hémogramme : hématies : 4.650.000, leucocytes : 2.800 (P.N. : 66,5 %, P.E. : 2.5 %, lympho. : 22,5 %, mono. : 8%)
plaquettes : moins de 20.000.

La persistance de la thrombopénie d'une part, et des B.K. dans les crachats d'autre part, rend nécessaire la poursuite des transfusions sanguines et du traitement anti-tuberculeux.

4e SEJOUR : 21-24 JUILLET 1968 : pour bilan

I) de son hémopathie :

- Pas de splénomégalie.
- Hémogramme : hématies : 4.060.000, leucocytes : 3.200 (P.N. : 61,5 %, P.E. : 2,5 %, lympho. : 24 %, mono. : 12 %),
plaquettes : moins de 15.000.
- Myélogramme : Densité et formule normale, rareté des mégacaryocytes.
- Phosphatases alcalines leucocytaires : 74.

2) de sa tuberculose :

- Examen de crachats : Absence de B.K.
- Radiographie pulmonaire : pas d'aspect de lésion évolutive.

3) de son hémochromatose :

- Hépatomégalie débordant de 8 cm, dure, régulière, douloureuse.
- Fer sérique : 232 γ coefficient de saturation de la sidérophiline : 0,63
- Glycémie : 0,80 g

4) de son hépatite :

- Taux de prothrombine : 84 %
- Cholestérol total : 1,76 g
- Mac Lagan : 48
- Hanger +
- Electrophorèse : Protides totaux : 64 g/l
 - Albumine : 61 %
 - α_1 Glob. : 1,5 %
 - α_2 Glob. : 5,5 %
 - β Glob. : 4 %
 - γ Glob. : 28 %

Nous perdons de vue ce malade qui meurt le 28 juillet 1969 dans un tableau de septicémie.

EN RESUME :

- Leucémie myéloïde chronique diagnostiquée en juin 1963 chez un ancien bacillaire.
- Aplasie médullaire après 3 mois de traitement par MISULBAN.
- Survenue presque simultanée d'une pleurésie tuberculeuse. Persistance de B.K. dans les crachats jusqu'en décembre 1966.
- Aucune rechute de la Leucémie myéloïde chronique qui a survécu SIX ans.

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

ET TUBERCULOSE

- F R E Q U E N C E -

Il est difficile de chiffrer la fréquence de l'association tuberculose - leucémie myéloïde chronique.

Dans sa statistique, Monsieur M. CROIZAT, sur 100 cas de leucémie myéloïde chronique, retrouve 4 antécédents de tuberculose.

Les statistiques d'autopsie montrent des résultats discordants. Si quelques auteurs, SUSSMAN (83) notamment, ont pu conclure à un antagonisme Leucémie-Tuberculose (7.000 autopsies : 2,4 % Tuberculoses + Leucoses : ailleurs 10 %), la plupart des travaux consacrés à ce sujet montrent l'association fréquente de ces deux maladies.

La thèse de J. ANDRE (2 - Toulouse 1959) cite parmi d'autres MARTIN-ERLICH qui rencontre cette association dans 10 cas sur 100 et surtout MULLER et GROSSMAN (69) qui, pratiquant 19 autopsies de L.M.C. et L.L.C. ont trouvé 4 fois des lésions tuberculeuses sur 6 leucoses myéloïdes chroniques.

Plus récemment, une importante étude a été faite par L.B. MORROW (67) à propos des syndromes malins du système réticulo-endothélial associés à la Tuberculose. Elle utilise 213 cas autopsiés, parmi lesquels 43 L.M.C., et conduit aux conclusions

suivantes :

1) La Tuberculose est plus fréquente lorsqu'elle s'associe à une L.M.C. qu'elle ne l'est dans la population générale : 23,2 % de tuberculoses dans les L.M.C. contre 13 % dans la population témoin.

2) Alors que dans le lot témoin la moitié des tuberculoses découvertes sont des tuberculoses pulmonaires, la plupart de celles rencontrées dans les L.M.C. sont des tuberculoses généralisées.

3) Comme le suggérait déjà l'observation de MULLERN et GROSSMAN, la L.M.C. semble être l'hémopathie la plus fréquemment associée à la Tuberculose.

La statistique faite à Glasgow sur 25 années (1925-1950) rapportée par NEVILLE et OSWALD (71) va également dans ce sens.

Comme MORROW l'a montré par ailleurs, une survie prolongée des personnes pourvues d'un syndrome myéloprolifératif entraîne une proportion plus importante de tuberculoses généralisées notées. Ceci peut être du à la possibilité accrue pour la Tuberculose de toucher un organisme neuf ou de se généraliser à partir d'un foyer initial.

Il s'agit peut-être ici d'une explication possible de la fréquence importante avec laquelle s'associent Leucémie myéloïde chronique et Tuberculose car on connaît l'évolution souvent plus longue de cette maladie par rapport aux autres hémopathies envisagées.

Mais que peut suggérer, en outre, la fréquence d'une telle association ?

- La Tuberculose peut-elle être considérée comme un agent étiologique de la L.M.C. ?

- La Leucémie myéloïde chronique intervient-elle comme une maladie "affaiblissante" et prédispose-t-elle à une infection tuberculeuse ?

- Le traitement dans la L.M.C., (radiothérapie, antimitotiques, corticoïdes occasionnellement) diminue-t-il la résistance à la Tuberculose ?

Nous essaierons de répondre à toutes ces questions par la suite.

- I N F L U E N C E S R E C I P R O Q U E S -

A - La Tuberculose favorise-t-elle l'apparition d'une Leucémie myéloïde chronique ?

Il fut un temps où certains auteurs, frappés par l'association fréquente des deux maladies, ont voulu faire de la bacillose l'étiologie de la leucémie myéloïde chronique.

En 1913 NANTA (70) écrivait que c'était "l'intoxiation tuberculinique des organes hématopoïétiques par un foyer bacillaire stabilisé ou latent qui déclenchait la déviation leucémique myéloïde, laquelle évoluait pour son propre compte si l'imprégnation torpide tuberculeuse persistait". La Leucémie myéloïde chronique n'était plus pour lui une maladie autonome mais un syndrome dont le bacille de Koch serait une des causes.

Quels sont les arguments qui l'ont amené à une telle conclusion?

- Expérimentalement, DOMINICI (22), DOMINICI et RUBENS DUVAL (23) ACHARD et WEIL (1), aurait constaté et reproduit à des degrés divers la "transformation myéloïde de la rate d'un cobaye tuberculeux". Par ailleurs, HIRSCHBERG et JACOBY (39) auraient observé chez une poule une leucémie myéloïde assez semblable à la leucémie humaine. A l'autopsie, ils trouvèrent une tuberculose ren-

mant de nombreux bacilles de la tuberculose des poules.

- En pathologie humaine, rassemblant environ 40 cas d'association de Tuberculose et de Leucémie myéloïde chronique, il les classe en trois catégories :

1) Tuberculose pré-leucémique où sont groupés les cas dans lesquels l'anamnèse ou l'autopsie montrant que la tuberculose a précédé l'apparition de la leucémie ; ce qui est un argument favorable à sa thèse.

2) Tuberculose post-leucémique : Cette catégorie rassemble les observations dans lesquelles l'examen clinique ou nécropsique ne permet pas de dire quelle est celle des deux maladies qui a précédé l'autre.

3) Leucémie para-tuberculeuse : Il s'agit ici de sujets porteurs de lésions tuberculeuses latentes qui, devenus leucémiques, ont présenté à un moment donné une poussée de tuberculose aiguë.

Ces dernières observations sont pour NANTA d'un intérêt particulier. Il souligne les points suivants :

- La leucémie est survenue chez des individus atteints de tuberculose, presque toujours de tuberculose ganglionnaire atténuée, si bien qu'avant les manifestations leucémiques, on ne trouve pas de signe pathologique.

- La leucémie évoluant en apparence comme une maladie primitive, il se fait à un moment donné un réveil brusque de tuberculose jusque là latente et le sujet meurt de sa complication tuberculeuse (granulie le plus souvent).

- L'autopsie montre que les lésions tuberculeuses, sauf quelques foyers pulmonaires primitifs qui subissent une recrudescence d'activité, sont localisés au système hématopoïétique.

Dans l'ordre des événements, la leucémie vient donc se placer entre deux phases de tuberculose.

L'interprétation de ces phénomènes est pour NANTA la suivante :

Dans un premier temps, la rate et les ganglions répondent à l'intoxication tuberculinique issue des foyers latents par une hyperplasie myéloïde. Si la tuberculose reste latente, la transformation myéloïde persiste et devient maladie autonome, continuant d'évoluer pour son propre compte.

Si la tuberculose se réveille, elle prend une forme aiguë, presque toujours granulique, et envahit avec prédilection le système hématopoïétique.

La réaction myéloïde rétrocede devant la poussée aiguë de la tuberculose : le nombre des globules blancs diminue, les myélocytes deviennent plus rares, la rate diminue de volume.

A la limite, lorsque l'infection est très virulente, la réaction myéloïde s'efface complètement, la myélémie disparaît tout à fait, et à l'autopsie on ne trouve plus qu'une tuberculose banale sans lésion myéloïde.

Les théories de NANTA peuvent paraître surprenantes et audacieuses. Toutefois, elles ne sont pas dénuées d'authenticité puisque d'autres observations, et d'une certaine manière les nôtres, ont montré par la suite qu'il existe des rapports tout à fait particuliers entre Leucémie myéloïde chronique et Tuberculose (inhibition possible de la Leucémie par le Tuberculose).

- Influence de la Tuberculose sur l'hématopoïèse :

On ne peut nier le rôle occasionnel mais réel de l'infection tuberculeuse sur l'hématopoïèse.

Expérimentalement, elle semble avoir un effet très variable : Métaplasie myéloïde, anémie, pancytopenie et aplasie médullaire ont pu être obtenues par l'injection de bacilles tuberculeux à des animaux.

En 1937, FELDMAN et STASNEY (26), en injectant de la tuberculine à des lapins sensibilisés ont obtenu une hyperleucocytose à 125.000.

En 1927, DOAN et SABIN (20) firent une expérience non moins significative : ils injectèrent des bacilles bovins tuberculeux à des lapins. Ceux qui survécurent à l'infection initiale développèrent régulièrement des lésions tuberculeuses au niveau de la moelle osseuse, s'étendant pendant environ trois mois puis

guérissant spontanément. Les hémogrammes montrèrent une anémie, une leucopénie et une thrombopénie pendant la période d'invasion avec un retour progressif à la normale.

L'action inhibitrice de la Tuberculose évolutive a été constatée par d'autres auteurs et NEVILLE (71) la considère comme caractéristique de la Tuberculose.

Ces travaux expérimentaux montrent donc que la Tuberculose peut stimuler ou inhiber l'hématopoïèse mais les facteurs déterminant tel ou tel type de réaction nous sont encore inconnus.

En pathologie humaine, beaucoup de tuberculoses ne sont accompagnées d'aucun désordre hématologique notable (MULLER -68). Environ 8 %, d'après OSWALD et NEVILLE (71), s'associent à des perturbations hématologiques.

Il s'agit principalement de tuberculoses miliaires et d'une part importante des tuberculoses "aréactives" caractérisées histologiquement par des foyers de nécrose entourés de tissu normal, sans réaction cellulaire, et contenant de nombreux bacilles tuberculeux.

O'BRIEN (73) trouva chez la moitié des malades atteints de tuberculose "aréactive" décrits dans la littérature avant 1934, des désordres hématologiques.

Une étude faite par GLASSER (31) portant sur 3.507 tuberculoses prises entre les années 1954 et 1968 montre que parmi

les 40 tuberculoses miliaires qui se trouvent incluses, 5 seulement ne présentent aucune anomalie hématologique.

Sont habituellement rencontrées : anémies, leucopénies, pancytopénies, leucocytoses, monocytoses, polyglobulies et réactions leucémoïdes. GLASSER a montré que l'étiologie tuberculeuse peut valablement être retenue car 27 parmi les 35 tuberculoses miliaires associés à des altérations sanguines ont vu celles-ci disparaître par la seule action des drogues anti-tuberculeuses.

Les réactions leucémoïdes, terme introduit par KRUMBHAAR (52) en 1926 pour désigner des altérations sanguines "indistiguables d'un certain type de leucémie", répondent à plusieurs critères :

- a) une étiologie tuberculeuse
- b) une leucocytose dont le chiffre est variable (de 368.000 à 600 dans une étude faite par TWOMEY et LEAVELL -91- portant sur 40 cas).
- c) A l'autopsie : absence d'infiltration leucémique dans les tissus.

Les observations rapportées concernant les trois principales lignées blanches :

Des réactions leucémoïdes "myéloïdes", qui nous intéressent plus particulièrement, ont été décrites par MARZULLO et de VEER (58) et CUSTER et CROCKER (18).

Des réactions de type "lymphoïde" (GARDER et METTIER -28-)

et de type "monocytaire" (GIBSON -30-) ont été également décrites.

Alors que de nombreux auteurs voient dans les réactions leucémoïdes liées à la Tuberculose une réponse de la moelle osseuse à l'infection tuberculeuse (FELDMANN -26-), d'autres nient l'existence de ces réactions et ne voient dans les observations rapportées qu'une association de Leucémie et de Tuberculose.

Certains prétendent que les patients meurent de la combinaison de ces deux maladies avant que la Leucémie ait eu le temps nécessaire d'infiltrer les tissus (MILDNER -6I-).

MONCKEBERG (65) cité par MARZULLO et de VEER (58) suggère que l'infection tuberculeuse peut modifier la leucémie de façon telle que l'infiltration leucémique des organes ne se fait plus.

ROSENTHAL (76) a exprimé un avis semblable.

Toutefois, TWOMEY et LEAVELL (9I) soulignent que si cela était exact, les malades présentant une tuberculose avec réaction leucémoïde développeraient une véritable leucémie après traitement antituberculeux. Alors qu'au contraire, BULGARELLI (I3) a guéri par un traitement de STREPTOMYCINE une méningite tuberculeuse et fait disparaître hématologiquement une réaction leucémoïde qui y était associée. CREYX (I7)

a montré également la valeur diagnostique de l'essai thérapeutique avec des drogues antituberculeuses.

Il faut bien dire qu'actuellement ce problème de l'existence des réactions leucémoïdes est un peu dépassé puisqu'il était lié principalement aux difficultés de diagnostic qui existaient entre Leucémie myéloïde chronique et réaction leucémoïde. Comme nous le verrons plus loin le problème du diagnostic est maintenant résolu. Mais la fréquence des réactions leucémoïdes secondaires aux tuberculoses disséminées aréactives, dont le diagnostic clinique est difficile (par sa symptomatologie variable et aspécifique et par la négativité fréquente des examens complémentaires habituels) explique que l'on puisse facilement ignorer l'existence d'une réaction leucémoïde, la tuberculose initiale n'ayant pas été diagnostiquée.

Inhibition possible de la Leucémie myéloïde chronique par la Tuberculose :

DOCK (21) en 1904 semble avoir été le premier à affirmer, à partir de cas personnels et d'observations prises dans la littérature médicale, qu'une infection intercurrente peut améliorer une Leucémie myéloïde chronique. Il a six cas de Tuberculose.

Plus précisément, JAFFE (43) en 1933, GOSAU (33) en 1934 ont montré comment une tuberculose contractée par un malade

atteint de L.M.C. peut améliorer hématologiquement et même cliniquement la leucémie, jusqu'à simuler la guérison. Rappelons que NANTA avait fait la même constatation.

Un cas de L.M.C. compliqué de Tuberculose dans lequel l'autopsie n'a montré aucune trace de leucémie, diagnostic jamais mis en doute pendant la vie du malade, a été rapporté par ULRICH et PARKS (92) en 1940.

De même, HEINLE et WEIR en 1944 (35) ont rapporté l'observation d'un malade apparemment guéri de sa leucémie myéloïde chronique (qui évoluait depuis 4 ans 1/2) par le pleurésie tuberculeuse qu'il a contracté : le chiffre des globules blancs, initialement aux alentours de 100.000, a chuté pour atteindre des chiffres subnormaux ; la rate a également diminué de volume dans des proportions importantes. Par la suite, l'autopsie n'a montré aucune infiltration leucémique. Le traitement ne peut valablement être mis en cause puisqu'il a été le même pendant toute l'évolution de la maladie. Il n'explique pas à lui seul la rémission spectaculaire de la L.M.C. après l'atteinte tuberculeuse.

Enfin, dans deux de nos observations personnelles, la Tuberculose contractée a été également suivie d'une période de rémission importante pour le Leucémie myéloïde chronique qu'ils présentaient.

B - Influence de l'Hémopathie sur l'apparition de la Tuberculose

Nous étudierons successivement : la réponse inflammatoire, la phagocytose et la production d'anticorps dans le cadre des Leucémies myéloïdes chroniques. Ces différents éléments du système de défense sont-ils altérés ?

I - Etude de la réponse inflammatoire chez les sujets atteints de L.M.C. :

- La réaction vasculaire, part essentielle de la réponse inflammatoire, semble ne jamais avoir été étudiée chez les sujets leucémiques alors que SCHIER (79) l'a très bien fait pour les malades présentant des Lymphomes.

Celui-ci souligne qu'une thrombocytopénie, qui peut exister dans la L.M.C., peut altérer la réaction vasculaire et qu'il n'est pas rare de trouver des régions inflammatoires hémorragiques.

D'autre part nous verrons que les hormones cortico-surrénaliennes qui peuvent être utilisées occasionnellement dans le traitement de la L.M.C., influencent profondément la réponse inflammatoire en diminuant la perméabilité vasculaire.

- La composition de l'exsudat inflammatoire dans la L.M.C., étu-

diée par BOGGS en 1960 (9), a été trouvée normale. Toutefois il peut exister un pourcentage parfois important de métamyélocytes.

Les métamyélocytes sont les seules cellules immatures trouvées dans l'exsudat inflammatoire. Il existe une proportionnalité entre leur nombre dans le sang circulant et celui trouvé dans l'exsudat. Lorsque les granulocytes matures sont en nombre suffisant dans la circulation, ils répondent préférentiellement au stimulus. Mais dans cet exsudat normal par ailleurs dans ses délais d'apparition et dans sa composition, il existe une suppléance possible des granulocytes matures par les métamyélocytes.

Composition normale de l'exsudat				Composition de l'exsudat dans une L.M.C.			
Valeurs moyennes en %.				Valeurs moyennes en %.			
PN + Métamyélo. = 3.500 - 7.000 dans le sang.				PN + Métamyélo. = 3.000-145.000 dans le sang.			
	P.N.	Métamyélo.	Macroph.		P.N.	Matamyélo.	Macroph.
3h	95	2	3		50	49	1
6h	90	0	10		70	28	2
12h	52	0	48		56	11	33
24h	19	0	81		15	3	82

Composition de l'exsudat inflammatoire normal - Composition de l'exsudat inflammatoire dans une L.M.C. (d'après BOGGS).

2 - La Phagocytose dans le Leucémie Myélocide Chronique. :

Apparemment, les opinions divergent concernant la compétence phagocytaire des leucocytes de la Leucémie myélocide chronique.

R.W. KALINSKE (46) souligne dans une étude récente que le phénomène phagocytaire, qui peut être décomposé en une phase d'"engloutissement" et une phase bactéricide proprement dite, s'est résumé chez beaucoup d'auteurs à la seule étude de la première phase.

STRUMIA et BOERNER (82) ont conclu pour les neutrophiles matures de patients atteints de L.M.C. à une possibilité d'engloutissement normale.

HIRSCHBERG (38), comparant à partir d'une quantité identique de sang la capacité d'engloutissement des neutrophiles L.M.C. et celle des neutrophiles normaux, constate :

- 96 % des neutrophiles normaux phagocytent avec une moyenne de 13 bactéries ingérées.

- 50 % seulement des neutrophiles leucémiques phagocytent avec un nombre moyen de 6 ou 7 bactéries ingérées.

Deux reproches peuvent être faits à cette étude :

- La même quantité de sang témoin ou leucémique ne contient pas au départ un nombre identique de neutrophiles matures.

- Il n'est pas tenu compte des cellules immatures.

BRAUDE (II) a, de façon plus rigoureuse, comparé des suspensions leucocytaires contenant le même nombre de neutrophiles matures de

part et d'autre. Il parvient à des conclusions identiques aux précédentes :

- Le nombre de neutrophiles doués du pouvoir phagocytaire est fortement diminué chez les leucémiques.

- Ils engloutissent moins de bactéries.

Mais par ailleurs, BRAUDE a montré que le pouvoir bactéricide global d'une certaine quantité de sang leucémique était comparable à celui d'un sang normal. Les comparaisons ont été faites d'après le calcul du nombre de colonies de staphylocoques susceptibles d'être cultivées après phagocytose de part et d'autre.

Il interprète ce fait comme étant dû au nombre important de granulocytes matures que peut parfois contenir un sang leucémique.

Là encore, il n'est pas tenu compte des cellules immatures.

KALINSKE (46), compte tenu de tous les éléments d'un sang leucémique : cellules matures et immatures, a montré qu'il phagocytait aussi bien qu'un sang normal. Il a étudié les deux moments de la phagocytose : la phase d'engloutissement et la phase bactéricide.

Le principal point de divergence chez tous ces auteurs semble être d'accorder ou non aux cellules jeunes du sang leucémique un pouvoir de phagocytose.

STRUMIA et BOERNER (82), HERZOG (37), ont montré que dans une leucémie myéloïde chronique donnée, l'activité phagocytaire est directement proportionnelle au degré de maturité des cellules.

JERSILD (44) par contre n'a observé aucune phagocytose pour des cellules plus jeunes que les métamyélocytes à la fois sur un produit

de ponction sternale de sujet sain et à partir d'un échantillon sanguin de sujet atteint de L.M.C.

Rappelons à ce propos que les seules cellules immatures composant l'exsudat inflammatoire dans une L.M.C. nous apparaissaient être les métamyélocytes, parfois en proportions très importantes.

MARMONT (56) a écrit récemment que : "les myéloblastes comme plus tard les promyélocytes et les myélocytes n'ont aucune compétence phagocytaire non pas du fait d'un tare qui serait due à la maladie leucémique celle-même mais parce que la compétence phagocytaire n'est acquise qu'à un stade de maturation et de différenciation très avancé".

En conclusion, le système de défense phagocytaire lié aux polynucléaires neutrophiles d'un sang leucémique est-il aussi efficace que celui d'un sang normal ? Pouvons-nous rattacher les infections fréquentes qui accompagnent la L.M.C., et plus précisément la Tuberculose, à un défaut de phagocytose de ces polynucléaires ?

- Un neutrophile mature leucémique (L.M.C.) a peut être une compétence phagocytaire individuellement diminuée (BRAUDE).

A ce sujet HOFF (40) a montré qu'il existe une relation entre le contenu enzymatique des cellules phagocytaires et leur fonction, les granulocytes de la L.M.C. étant caractérisés par un déficit en phosphates alcalines. Contre l'avis de cet auteur, HALPERN et ses collaborateurs (33 bis) ont montré que c'était les phosphatases acides et non alcalines qui semblent jouer le plus grand rôle en matière de phagocytose. Leur taux augmente sous l'effet de stimulations microbiennes répétées. La cytochimie des granulocytes de la L.M.C. n'a pas montré

de déficit en phosphatases acides.

- Toutefois, soit par le fait d'un nombre important de granulocytes matures présents dans le sang circulant (BRAUDE), soit par l'action surajoutée de cellules immatures déjà hautement différenciées (KALINSKE), le sujet atteint de L.M.C. semble se défendre globalement aussi bien du point de vue de la phagocytose, qu'un sujet sain.

Il n'a été question jusqu'ici que de la phagocytose par les éléments sanguins. Mais elle s'exerce également à partir d'éléments d'origine conjonctive : les macrophages. Nous avons vu que, d'après BOGGS (9), ils apparaissent dans les délais normaux et en quantité sensiblement normale dans l'exsudat inflammatoire d'une Leucémie myéloïde chronique.

Or, plusieurs auteurs tendent à faire actuellement des macrophages le support essentiel de l'immunité en matière de Tuberculose. E. SZTROSBERG (84) dans une thèse récente écrit : "Les macrophages sont l'agent fondamental de l'immunité en tuberculose... Les anticorps qui apparaissent ne semblent jouer aucun rôle..." Il est impossible de transférer passivement l'immunité par l'injection de plasma ou de sérum d'animaux sensibilisés. Par contre, morphologiquement, lorsqu'on examine une lésion dermique de surinfection, on constate que l'afflux de macrophages s'y produit plus précocément que dans la lésion de primo-infection. On a parlé à ce sujet d'"immun phagocytes". Sur ce point, on tend aujourd'hui à se montrer plus réservé. DELAUNAY (19) écrit : "Sans doute s'agit-il ici d'une exacerbation de divers processus métaboliques normaux, mais alors, comment expliquer le maintien sur une longue durée de cette exacerbation ? On a pensé

encore à un rôle que joueraient éventuellement les acides ribonucléiques. Mais rien de tout cela n'est encore assuré..."

3 - La production d'anticorps dans la Leucémie Myéloïde Chronique :

a) Anticorps circulants.

Les études de MORESCHI (66), parmi les premières, à partir du bacille typhique, celles de ROTKY (77) à partir du virus vaccinal, et celles de HOWELL (42) ont conclu que les sujets atteints de Leucémie chronique sont de mauvais producteurs d'anticorps.

Toutefois, ultérieurement, LARSON et TOMLINSON (53), dans un groupe de 7 malades porteurs de leucémies myéloïdes chroniques, ont trouvé que tous produisaient une quantité normale d'anticorps contre les polysaccharides du pneumocoque.

WEINSTEIN (93) par ailleurs, a montré que l'injection du sérum de cheval qui augmente normalement le taux d'anticorps hétérophiles chez un sujet sain, l'augmente dans les mêmes proportions chez un sujet atteint de L.M.C. Un tel résultat n'est obtenu que dans la L.M.C. à la différence des autres leucoses.

Ces deux dernières études sont à rapprocher des travaux d'ASTALDI (3) concernant la compétence immunologique des lymphocytes dans de nombreuses hémopathies, dont la L.M.C. Le pourcentage de cellules transformées au bout de 3 à 4 jours sur milieu additionné de phyto-hémagglutinine dans le cas d'une L.M.C. est égal aux pourcentages

normaux (environ 60 %).

Il semble donc qu'en fait, nous puissions conclure à une production normale d'anticorps circulants dans la Leucémie myéloïde chronique. D'ailleurs, la constatation d'une hypogammaglobulinémie est tout à fait inhabituelle dans cette maladie. TANIGAKI (85) a, de plus, réussi à obtenir la production in vitro d'immunoglobulines ou de protéines "immunoglobuline-like", indistinguables du point de vue antigénique des précédentes, à partir de culture de leucocytes de patients atteints de L.M.C. Mais la question qui peut se poser est celle de la perte éventuelle de leurs capacités fonctionnelles, même si elles sont produites en quantités normales.

b) - Anticorps tissulaires - Réactions d'hypersensibilité retardée :

Les réactions cutanées constituent les moyens habituels d'évaluer ce type de réponse immunologique.

Elles ont été longuement étudiées dans le cadre de la maladie de HODGKIN depuis que STEINER (81) y a établi le premier l'"anergie" tuberculinique. Elles l'ont été également dans les Leucémies lymphoïdes chroniques. Mais il n'existe que peu de références dans la littérature médicale concernant l'étude de ces réactions dans le cadre des syndromes myéloprolifératifs.

LIBANSKY (54) semble avoir été un des rares à avoir testé ce type de sensibilité dans la Leucémie myéloïde chronique par rapport à deux antigènes : la streptokinase et la tuberculine.

Chez les 9 sujets atteints de L.M.C., il a été constaté une anergie analogue à celle que l'on trouve habituellement dans la maladie de HODGKIN vis à vis des deux antigènes.

La constatation d'un tel fait n'est pas à notre connaissance très "classique", d'ailleurs l'une de nos observations comporte l'existence d'une cuti-réaction à la tuberculine fortement positive. Il faut donc à notre avis n'accepter qu'avec une certaine circonspection les affirmations de cet auteur.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE LEUCE-
MIE MYELOIDE CHRONIQUE ET REACTION
LEUCÉMOÏDE DUE A LA TUBERCULOSE

Il est parfois très difficile de différencier les perturbations hématologiques d'une Leucémie chronique de celles d'une réaction leucémoïde secondaire à la Tuberculose. Et cela l'est encore plus si les tuberculoses originelles sont cliniquement passées inaperçues, ce qui n'est pas rare, en particulier lorsqu'il s'agit de tuberculose disséminées "aréactives".

Parmi les 41 cas réunis dans la littérature médicale par TWOMEY et LEAVELL (91) en 1965, le diagnostic clinique de réaction leucémoïde n'avait été porté que 8 fois.

Depuis quelques années, la mise en évidence de 3 anomalies biologiques présentes dans la L.M.C. a fait de celle-ci une maladie qui a sa singularité propre.

A - l'Hypervitaminémie B12 dans le plasma de sujets atteints de L.M.C. a été signalée pour la première fois par BEARD (6) en 1954, MOLLIN (64) en 1955, GHOSH (29) en 1958, HOOGSTRAATEN (41) en 1965 ont confirmé ce fait.

Les taux sont toujours très élevés et dépassent habituellement 1000 γ /mL.

BOUSSER (10) en 1966 testant 16 L.M.C. trouve des taux augmentés

10 fois mais normaux 6 autres fois. Ces taux normaux correspondent à 2 rémissions complètes, 1 aplasie thérapeutique et 3 transformations leucoblastiques. Toutefois, l'auteur souligne qu'en cas de rémission et de transformation blastique, les taux sont habituellement augmentés.

Cependant, l'hypervitaminémie B12 semble ne pas être absolument spécifique de la L.M.C. puisque HOOGSTRAATEN l'aurait retrouvé dans la Leucémie aigüe myéloblastique et MEYER (60) dans les syndromes myéloprolifératifs non leucémiques.

B - L'Abaissement des phosphatases alcalines des polynucléaires :

Les phosphatases alcalines ne sont mises en évidence que dans les granulocytes matures.

La technique utilisée pour l'évaluation de l'activité phosphatasique est celle de KAPLOW (47). Elle consiste à apprécier, sur un frottis sanguin un précipité brun formé au niveau de cytoplasme des polynucléaires. Ce précipité résulte de l'union du naphtol libéré par l'enzyme à partir du naphtylphosphate de Na et d'un colorant diazodique (Fast blue). L'importance du précipité dans chaque polynucléaire est chiffré de 1 à 4. La somme des résultats pour 100 polynucléaires constitue "l'indice d'activité phosphatasique". Il peut donc varier théoriquement de 0 à 400.

Cette méthode comporte bien sur une imprécision non négligeable.

TANZER (87) qui a consacré une importante étude à ce sujet en 1965, situe l'indice phosphatasique normal entre 20 et 80.

Il est presque toujours nul ou très bas dans les leucoses myéloïdes alors qu'il est augmenté ou normal dans les autres syndromes

myéloprolifératifs : Sur une série de 103 L.M.C., TANZER trouve un indice inférieur à 15 dans 90 % des cas.

Un certain nombre de facteurs peuvent provoquer une augmentation transitoire de l'indice phosphatasique : les infections, et en ce qui nous concerne, la Tuberculose; la goutte; les grossesses; l'aplasie et également la transformation aigüe.

Au cours des rémissions, les taux restent faibles, aux limites inférieures de la normale.

Malgré son imprécision relative, cet examen possède un grand intérêt diagnostique : KOLER (51) a pu montrer qu'en cas de leucocytose supérieure à 30.000 avec myélémie, un indice même compris entre 15 et 20 permettait d'éliminer une réaction granulocytaire leucémoïde et la majorité de syndromes myéloprolifératifs. Toutefois, cet auteur semble négliger totalement la remarque classique qui fait des infections une cause d'erreur. La Tuberculose évolutive entre donc dans la catégorie des causes d'erreurs éventuelles.

C - Le chromosome Philadelphie :

Découvert en 1960 par NOWELL et HUNGERFORD (72) à Philadelphie, il correspond à la première anomalie chromosomique caractéristique d'une hémopathie maligne, et même d'une néoplasie humaine.

Cette anomalie consiste en une délétion partielle des bras longs du chromosome 21 (ou 22), celui-ci apparaissant anormalement petit. Il n'est présent que dans le sang du malade en poussée, toutefois on le retrouve toujours, semble-t-il, dans la moelle.

Sur un ensemble de 500 observations de L.M.C. apparemment in-

discutables, TANZER (86) n'a pas pu le mettre en évidence dans une dizaine de cas seulement.

Chez un petit nombre de malades, ce chromosome fait donc défaut. Cette forme de L.M.C. semble plus sévère avec transformation précoce en une phase aigüe de leucose blastique.

Outre la présence de chromosome PHi, les malades peuvent manifester une anomalie du nombre total de chromosomes. Après sa mise en évidence dans une leucémie, on peut voir apparaître par la suite d'autres modifications quantitatives et morphologiques. Ces changements donneraient habituellement le signal d'une évolution rapide de l'affection (WHANG-PENG-94).

La mise en évidence depuis quelques années de ces trois anomalies biologiques a donc un intérêt pratique considérable, puisqu'elles permettent désormais de résoudre facilement le problème du diagnostic différentiel de la Leucémie myéloïde chronique.

A C C I D E N T S T U B E R C U L E U X D U S A U
T R A I T E M E N T D E L A L E U C E M I E M Y E L O I D E
C H R O N I Q U E

- L E T R A I T E M E N T -

Le principal objectif de la thérapeutique antileucémique doit être la stabilisation des symptômes cliniques et des signes hématologiques de la maladie.

Les dérivés de la COLCHICINE, l'URETHANE ne sont plus utilisés. Le Phosphore radioactif ne l'est qu'exceptionnellement.

La classique radiothérapie splénique ne possède actuellement que des indications restreintes essentiellement constituées par les très grosses rates du début (BOUSSER - IO).

Avant la mise au point d'agents cytotoxiques efficaces par voie buccale, elle représentait la thérapeutique pajeure de la Leucémie myéloïde chronique. La plupart des malades étaient soumis à une radiothérapie locale selon un rythme adapté aux réactions du sujet. Une dose moyenne de 600 à 1.000 r. suffisait à provoquer une baisse significative du nombre des leucocytes et une diminution du volume de la rate. Des séries répétées d'irradiation splénique étaient en générale nécessaires tous les quatre ou six mois.

Un examen comparatif à grande échelle (WITTS -95) a montré la supériorité du MISULBAN sur la radiothérapie concernant la survie des malades. Mais sa supériorité réelle sur la radiothérapie est en fait due à sa facilité d'emploi (plus qu'à sa maniabilité).

Le BUSULFAN ou MYLERAN, spécialisé en France sous le nom de

MISULBAN, représente en effet, actuellement, la thérapeutique de choix de la L.M.C.

Administré par voie orale à la dose habituelle de 6 mg par jour (méthode BOUSSER), il permet d'obtenir en quelques semaines (6 à 12 en général) une rémission le plus souvent complète ou presque complète.

"Il faut savoir, écrit BOUSSER, ne pas arrêter le traitement trop tôt, descendre le chiffre leucocytaire franchement au-dessous de 10.000 et insister à posologie ordinairement réduite, pour obtenir si l'on peut une régression complète de la rate tout au moins sur le plan clinique".

Toutefois, comme nous le montrent nos observations, la diminution continue du chiffre des globules blancs peut fort bien persister plusieurs semaines après l'interruption de la médication. Les plaquettes sont parfois plus sensibles que les granulocytes. Selon CARBONE et CANELLOS (15), l'apparition d'une thrombocytopénie inférieure à 100.000 par mm³ exigerait l'interruption du traitement avant même que la numération leucocytaire ne soit redevenue normale.

Les rechutes sont traitées dès que le chiffre des globules blancs atteint 25.000 à 30.000. Lorsqu'on ne peut plus cesser le traitement sans que le chiffre des leucocytes remonte, il importe d'établir un traitement continu à doses variables selon les cas.

Les effets secondaires du MISULBAN sont bien connus : pigmentation cutanée, aménorrhée chez la femme, souvent définitive, fibrose pulmonaire, alopécie, syndrome "ressemblant à l'insuffisance cortico-surrénale" et surtout accidents sanguins : thrombopénie et hypoplasie médullaire. Ces derniers troubles, souvent longs à

se réparer, impliquent une surveillance hématologique attentive.

En cas de résistance, rare, primaire ou secondaire au MISULBAN, d'autres chimiothérapies peuvent être employées : la 6 MERCAPTOPYRIMIDINE, réservée en général à la phase de transformation aiguë de la maladie, est moins active ; le DIBROMOMANNITOL est à rejeter en raison de sa haute toxicité ; la MITOMYCINE C aurait également une action sur les formes de L.M.C. résistantes au MISULBAN mais entraînerait aussi des accidents hématologiques.

L'HYDROXYUREE, dont le mode d'administration le plus courant consiste à donner un traitement d'attaque aux environs de 50 mg/kg/j, sous contrôle de la leucocytose, provoquant ainsi une chute rapide du nombre des globules blancs ; puis un traitement d'entretien variable selon les individus, se situant le plus souvent entre 20 et 30 mg/kg/j. Faute de traitement d'entretien, la rechute survient invariablement.

KENNEDY (48) souligne qu'il faut aller jusqu'à donner une dose supérieure à l'efficacité recherchée de façon à éviter les irrégularités du chiffre des leucocytes, inévitables lorsque la posologie est insuffisante.

Sur une série de vingt-trois malades en phase myélocytaire traités par l'HYDROXYUREE, TANZER (88) a obtenu d'une façon constante des rémissions cliniques et hématologiques de bonne qualité, même en cas de traitement antérieur par la radiothérapie splénique ou le MISULBAN.

L'HYDROXYUREE s'avère, du point de vue de la rapidité des résultats obtenus, supérieure au MISULBAN. Aussi paraît-elle particulièrement indiquée dans les cas où une chute de la leucocytose doit

être obtenue rapidement (thrombose, infarctus splénique). D'autre part, la toxicité médullaire semble être modérée, les hypoplasies secondaires s'avérant beaucoup plus facilement réversibles que celles dues au MISULBAN.

La durée de la période myélocytaire de la maladie ne semble pas différente de ce qu'elle est chez les patients soumis aux autres thérapeutiques.

Toutes ces raisons font que l'HYDROXYUREE est parfois préférée à toutes autre chimiothérapie (MATHE -59).

La transformation leucoblastique constitue l'évolution naturelle de toute Leucémie myéloïde chronique même soumise aux thérapeutiques les plus efficaces.

A ce stade, plus qu'une rémission complète, une prolongation de la phase leucoblastique est obtenue avec l'emploi de corticoïdes à fortes doses, de la 6 MERCAPTOPURINE, du METHYLGLYOXAL ou de la LEUOCRISTINE.

INFLUENCE DES THERAPEUTIQUES SUR LE SYSTEME DE DEFENSE

- TRAITEMENT HABITUEL :

I) LA RADIOTHERAPIE

A - Mécanisme d'action :

La radiothérapie est une méthode destructive.

L'action des R.X. s'exerce sur l'ensemble des organes hématopoïétiques, hymphoïdes et myéloïdes, mais semble-t-il, de façon inégale : les tissus lymphoïdes sont plus sensibles.

Au niveau de la moelle osseuse, les éléments granuleux sont les premiers touchés.

L'action des R.X. n'est pas la même sur les tissus malades et sur les tissus sains : le myéloblaste de la L.M.C., par exemple, est beaucoup plus sensible que la cellule normale homologue (J. BERNARD -7).

Les cellules perdent leur capacité de reproduction, ce qui signifie : mort cellulaire.

Les radiations agissent sur la synthèse des acides nucléiques. La synthèse de l'A.D.N. est inhibée indirectement par action sur les synthèses enzymatiques précédant cette synthèse et par atteinte directe de l'A.D.N. lui-même. Ceci va entraîner non seulement un arrêt des mitoses par non dédoublement des chromosomes, mais encore si la cellule survit, la synthèse de protéines anormales puisque le "modèle"

sur lequel les nouvelles molécules d'A.D.N. vont se former est altéré irréversiblement. Tout ceci aboutit à la mort cellulaire. Les R.X. agissent également au niveau de la synthèse de l'A.R.N. et de la formation du fuseau.

Donc en entravant directement la synthèse de l'A.D.N. et de l'A.R.N. indispensables à la vie cellulaire et à sa reproduction, les R.X. sont très efficaces contre les cellules leucémiques qui, nous le savons, possèdent un très haut potentiel prolifératif.

La radiothérapie va donc permettre, en principe, un retour à une leucopoïèse normale après destruction du tissu malin ; mais son inconvénient est aussi de toucher toutes les cellules quelque soit le moment du cycle cellulaire, donc de ne pas laisser indemnes les cellules souches physiologiques.

B - Action de la radiothérapie sur le système de défense :

a) R.X. et Phagocytose :

DELAUNAY (19) écrit : "Les phagocytes d'un organisme qui a été soumis à l'action des radiations ionisantes gardent inchangé leur pouvoir d'ingérer des microbes ; leur pouvoir de la détruire est, en revanche, diminué". GLENN (32) a également montré que des doses faibles de R.X. (100 r.) peuvent même stimuler le pouvoir d'engloutissement des polynucléaires chez le lapin.

b) Effet immunodépresseur des R.X. :

L'irradiation était connue depuis les travaux de BENJAMIN et SLUKA (1908) comme un puissant moyen d'inhiber les anticorps. L'irradiation totale a d'ailleurs été le premier agent immunodép-

presseur employé chez l'homme : greffes de moelle osseuse en 1958 puis greffes du rein.

Mais, l'effet immunodépresseur des R.X., qui est lié à l'aplasie lymphoïde n'est pas dissociable de l'effet myélo-aplasiant. Le sujet soumis à la radiothérapie est soumis à un double risque d'infection : le premier lié à l'aplasie granulocytaire, le second à cette fragilité immunitaire qui complique l'aplasie lymphoïde.

A cet égard, l'idée d'irradiation extra-corporelle du sang et de la lymphe est intéressante. Elle n'est pas nouvelle puisqu'en 1921 GLEY et HEYMANS avaient réalisé un montage chez le lapin pour irradiation X. et radium. Son principe, qui est d'entraîner une déplétion lymphocytaire dans le sang circulant, repose sur trois constatations : le rôle des lymphocytes dans le conflit antigène-anticorps, les phénomènes de mise en circulation et de recirculation des lymphocytes et la remarquable radio-sensibilité de ces éléments par rapport aux autres cellules sanguines. Réalisée chez l'homme par établissement d'une fistule artério-veineuse au niveau de l'avant-bras sous rayonnement X., β , γ ou U.V. ; cette méthode n'a pourtant pas obtenu jusqu'alors des résultats aussi satisfaisants qu'on pouvait l'espérer.

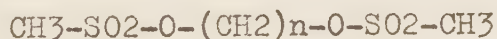
2) ANTIMITOTIQUES :

- LE MISULBAN

A - Chimie et mode d'action :

Le MISULBAN est le I-4 diméthane-sulfonyl-oxybutane. Il est né des recherches systématiques faites sur les "moutardes à l'azote" dans le but d'obtenir des corps plus actifs et moins toxiques.

TIMMIS, en 1948, isola les esters de l'acide sulfonique. HADDOW et TIMMIS en 1950, testèrent l'activité biologique de ces produits vis à vis de la croissance de différentes tumeurs chez les animaux. Ils expérimentèrent la formule :



et montrèrent que le corps dont le n est égal à 4 est le plus actif et le moins toxique de la série : c'est le MISULBAN.

Ce corps possède, comme les moutardes à l'azote, la propriété de se fixer à un composé voisin en perdant un halogène au cours de la réaction. De là viennent ses qualités antimitotiques : il réalise avec l'acide désoxyribonucléique, constituant essentiel du noyau cellulaire indispensable à la multiplication de la cellule, un composé nouveau qui inactive l'A.D.N.

P. SODEN (80) écrit : "Contrairement aux autres moutardes nitrées de type ENDOXAN ou THIOTEPA..., le MISULBAN dépendrait dans son action de la haute concentration des constituants cellulaires

avec lesquels se produit la réaction..." Ceci expliquerait son action élective sur les granulocytes immatures dont le taux est élevé dans la L.M.C. et son action sur les cellules jeunes des séries normales à doses plus élevées.

A contraire des moutardes à l'azote dont on a pu dire qu'elles étaient "radiomimétiques", le MISULBAN semble ne reproduire que l'effet myélotoxique des R.X. sans atteindre, même à dose forte, la lignée lymphoïde (ELSON -25). MARTIN (57) écrit : "A l'inverse de la radiothérapie et des moutardes nitrées, le MISULBAN n'entraîne pas de diminution de la formation des lymphocytes au taux où il entraîne une diminution des neutrophiles circulants de 50 %".

L'action sur la lignée érythropoïétique n'est nette qu'à dose élevée. Par contre, la lignée plaquettaire semble être beaucoup plus facilement atteinte.

Le MISULBAN possède donc, aux doses thérapeutiques, une action neutropénisante élective, ce qui justifie son utilisation dans la Leucémie myéloïde.

B - Action du produit sur le système de défense :

a) Plusieurs antimétabolites, dont l'HYDROXYUREE, nous le verrons plus loin, ont le pouvoir d'inhiber la réponse inflammatoire (diminution du nombre des macrophages - HERSH, WONG et FREIREICH). L'action du MISULBAN n'a pas été étudiée. Elle aurait été intéressante à connaître. Nous ne savons pas également s'il a un effet quelconque sur le pouvoir d'engloutissement des phagocytes.

b) Par contre, certains auteurs lui accordent un pouvoir immuno-dépresseur :

- BACH (4) qui l'assimile ainsi aux autres agents alkylants.
- DORMONT (24) qui l'a expérimenté, parmi d'autres produits, in vitro et in vivo sur des animaux. Cet auteur rattache, lui aussi, l'effet immunodépresseur du MISULBAN à celui des moutardes nitrées dont il admet qu'il est très médiocre (sauf en ce qui concerne l'EN-DOXAN).

Mais alors que tous les autres produits étudiés ont leur maximum d'action s'ils sont donnés 1 ou 2 jours après l'antigène, le MISULBAN est le seul à avoir une activité maximale lorsqu'il est donné avant l'antigène. Par ailleurs, il est totalement inactif s'il est donné en même temps ou très peu de temps après lui.

Peut-on conclure que le point d'impact du MISULBAN sur l'un des différents stades de la réponse immunitaire n'est pas le même que pour les autres produits, ou faut-il rattacher ce fait à la lenteur d'action bien connue du MISULBAN ?

EN CONCLUSION :

I) Bien que l'action directe du MISULBAN sur la Phagocytose n'ait jamais, à notre connaissance été expérimentée ; si nous nous en référons à BRAUDE (II), ce produit, en ramenant à la normale le chiffre des globules blancs chez le sujet leucémique, entraînerait par là même une déficience globale du système phagocytaire concernant son pouvoir bactéricide, puisque celui-ci est individuellement déminué pour chaque polynucléaire.

2) Il semblerait que le MISULBAN soit doué d'une certaine action immunodépressive ; mais on comprend mal le mécanisme de cette action chez ce produit à visée surtout myélotoxique.

3) Chez nos trois malades est apparue une aplasie à la suite du traitement au MISULBAN. La neutropénie accentuée qui existait pourrait à elle seule suffire à expliquer l'apparition d'une infection intercurrente. Plus encore s'il s'y associe une immunodépression.

- L'HYDROXYUREE

A - Historique et mode d'action :

Synthétisée dès 1869 par DRESSLER et STEIN, l'HYDROXYUREE ($\text{NH}_2\text{-CO-NH-OH}$) n'est employée comme agent antitumoral que depuis quelques années en clinique humaine.

Elle est utilisée dans différents types de tumeurs et d'hémopathies malignes mais s'est avérée d'une remarquable efficacité dans la leucémie myéloïde chronique.

Le mode d'action de l'HYDROXYUREE est encore mal connu mais des études récentes tendent à montrer qu'elle agit, par un mécanisme mal élucidé, en inhibant la synthèse de l'A.D.N. sans perturber celle de l'A.R.N. De là, résulteraient pour certains auteurs, la mégaloblastose fréquemment induite par ce produit ainsi que son activité tératogène expérimentale.

B - Action de l'HYDROXYUREE sur le système de défense :

HERSH, WONG et FREIREICH (36) ont étudié la réponse inflammatoire de sujets traités par les antimétabolites, dont l'HYDROXYUREE : les pourcentages de macrophages apparaissant à la 4e, 8e, et 24e heures ont été notés. Ces pourcentages sont très abaissés dans le cas d'un traitement par l'HYDROXYUREE, surtout à la 24e heure (56 % de macrophages contre 86 %, chiffre moyen trouvé chez les sujets témoins). Ni le taux des leucocytes circulants ni celui des granulocytes participant à la réaction inflammatoire n'ont été influencés par le traitement.

Nous ne possédons actuellement que fort peu d'indications concernant l'action de ce produit sur la Phagocytose et la production d'anticorps.

Toutefois, GABRIELSEN et GOOD (27) lui accordent un certain pouvoir immunodépresseur : il est très probable qu'il agisse par cytotoxicité. TIMSON (89) a étudié l'action in vitro de l'HYDROXYUREE sur une culture de lymphocytes d'origine humaine additionnée de Phytohémagglutinine. Il a montré l'action antimitotique puis cytotoxique de ce produit sur les lymphocytes qui apparait au-delà d'une concentration très faible : 8×10^{-2} mg d'H.U. pour 10 ml de culture.

- TRAITEMENT OCCASIONNEL :

LES CORTICOIDES

Les corticoïdes peuvent être utilisés dans le cadre des Leucémies myéloïdes chroniques dans des circonstances :

- 1) Lors d'une transformation blastique
- 2) Pour traiter une aplasie secondaire à une thérapeutique antimétabolique (c'est le cas des observations présentées).

A - Les corticoïdes et le système de défense :

Les corticoïdes semblent agir, d'une façon inégale, aux différents stades du processus de défense mis en jeu par l'organisme : la réaction inflammatoire, la phagocytose, la production d'anticorps,

I) Action anti-inflammatoire - Action sur la Phagocytose :

KAHN (45) écrit : "Plus de 20 ans se sont déroulés depuis la découverte des propriétés anti-inflammatoires de la cortisone et nous ne savons pas encore pourquoi ces dérivés sont actifs."

Classiquement, on reconnaissait deux points d'impact à l'action des corticoïdes sur le processus inflammatoire :

- Au niveau des capillaires, en augmentant leur résistance.

- Au moment de la formation du granulome inflammatoire, en empêchant la production du tissu conjonctif : fibroblastes et collagène.

Actuellement, on insiste beaucoup sur leur action stabilisatrice de la membrane lysosomiale.

Il semblerait que l'action anti-inflammatoire des corticoïdes soit due essentiellement à cette propriété. En effet, DE DUVE (de Louvain) en 1954 a montré le rôle capital des granulations neutrophiles des polynucléaires qu'il a isolé et étudié sous le nom de lysosomes. Elles semblent chargées des fonctions de digestion cellulaire et contiennent un certain nombre de constituants, en particulier des enzymes protéolytiques : la phosphatase acide et des protéases. MITROVIC et de SEZE (63) tendent à faire de la protéolyse locale causée par ces enzymes la cause des phénomènes inflammatoires.

En ce qui concerne la phagocytose elle-même, les avis sont assez contradictoires :

WARD cité par CABANEL (14) ainsi que SALTIEL (78) pensent que les corticoïdes inhibent la mobilité et la phagocytose leucocytaires; de même DORMONT (24) et KIRKPATRICK (50).

Alors que HANGEN (34) ne trouve aucune modification de l'indice phagocytaire chez des lapins traités par de fortes doses de cortisone.

2) Action sur la production d'anticorps - Action immunodépressive

Divers travaux ont montré que les corticoïdes sont capables, dans une certaine mesure, d'agir sur la formation d'anticorps, l'hypersensibilité retardée, la greffe de peau (MANNICK -55) et même occasionnellement pouvaient prolonger la survie de greffes rénales

expérimentales (MITCHELL -62). On sait enfin qu'ils ont un effet inhibiteur sur les cultures de lymphocytes (KERBER -49).

C'est GERMUTH qui démontra le premier en 1950 que la cortisone était pourvue de propriétés immunosuppressives en montrant chez le lapin qu'un traitement par la cortisone commençant au moment d'une injection d'albumine ovine prévenait l'apparition d'une hypersensibilité semi-retardée (type Arthus). L'effet immunodépresseur des corticostéroïdes sur la sécrétion d'anticorps fut confirmé pour d'autres antigènes et dans d'autres espèces bien que les résultats aient été souvent beaucoup moins nets dans d'autres espèces que le lapin, notamment chez l'homme.

BERTHAUX (8) affirme : "Les corticoïdes, considérés souvent comme immunodépresseurs ont une action sur la production d'anticorps, au moins chez l'homme et aux doses thérapeutiques, qui est faible ou nulle".

D'autres auteurs pensent que seuls les anticorps pathologiques et notamment les auto-anticorps seraient inhibés par l'action des corticostéroïdes (PERRAULT -74).

Quoiqu'il en soit, leur contribution au traitement des greffes rénales est de premier plan : on sait en effet qu'à forte dose ils sont capables de faire rétrocéder totalement les crises de rejet qui surviennent au cours de l'évolution de ces greffes.

L'efficacité du traitement chronique à petites doses par les corticoïdes est plus difficile à prouver mais elle est assez probable car il n'est pas rare de voir apparaître une "crise" dans les semaines qui suivent une tentative d'arrêt de la corticothérapie.

On connaît de nombreux points d'action de corticoïdes : inhibition possible de la phagocytose, inhibition de la synthèse protéique, effet lympholytique, action anti-inflammatoire, stabilisation de la membrane des lysosomes enfin effet anti-complémentaire. Mais on ignore quel est le plus important de ces effets.

DORMONT (24) écrit : "Comme l'activité des corticoïdes au cours des transplantations d'organes est grossièrement parallèle à leur effet anti-inflammatoire, ce dernier joue sans doute un rôle de tout premier plan".

KIRKPATRICK (50) affirme quant à lui que l'action "immunodépressive" des corticoïdes est en fait due beaucoup plus à une inhibition de la réaction inflammatoire et de la phagocytose qu'à un blocage de la synthèse des anticorps.

B - Corticothérapie et Tuberculose :

Bien connu depuis de nombreuses années, le risque de développement d'une Tuberculose constitue l'une des complications les plus redoutées de la corticothérapie prolongée. MACH en 1950, a rapporté pour la première fois l'évolution rapidement mortelle d'une méningite tuberculeuse installée chez un sujet traité par A.C.T.H. pour iritis avec hypopion et arthropathies. Depuis, des observations semblables se sont multipliées.

Il faut souligner plusieurs points :

I) Dans la plupart des cas, cette évolution survient chez d'anciens bacillaires : Il s'agit presque toujours du réveil d'an-

ciennes lésions tuberculeuses parfois très lointaines. Tout se passe comme s'il y avait une lyse du tissu cicatriciel emmurant les bacilles dans les ganglions scléro-caséeux puis une diffusion facile de ces bacilles.

2) BROGARD et IMLER (I2), à propos de l'observation d'une tuberculose apparue chez un sujet présentant une Leucémie myéloïde chronique, soulignent que c'est en particulier au cours d'affections susceptibles de fragiliser l'état général et de favoriser par leur action propre le développement d'une tuberculose, qu'ont été décrits la plupart des réveils bacillaires au cours de la corticothérapie.

3) Il existe toutefois toute une catégorie d'observations au cours desquelles la thérapeutique hormonale d'affections viscérales diverses chez des sujets porteurs de tuberculose stabilisée ne réveille nullement cette dernière.

TURIAF (90) n'a constaté que 2 poussées tuberculeuses sur plus de 200 asthmatiques soumis à la corticothérapie prolongée. De même COSTE (I6) n'a eu que 2 complications bacillaires sur 500 sujets rhumatisants traités de la même manière.

Dans le même ordre d'idée, il faut souligner la rareté des réveils et des évolutions bacillaires chez les addisonniens traités par hormonothérapie substitutive.

BROGARD (I2) pose la question suivante : "Est-il légitime d'ériger en dogme l'action tuberculo-favorisante de la corticothérapie ?"

- C O N C L U S I O N -

Les rapports de la Tuberculose et de la Leucémie myéloïde chronique sont étudiés à l'occasion de trois observations personnelles :

- La première concerne une femme de 50 ans, sans antécédent bacillaire chez laquelle un érythème noueux tuberculeux est apparu au cours de l'évolution d'une leucémie myéloïde chronique.

La leucémie myéloïde chronique a été découverte en octobre 1961 : un traitement par MISULBAN a entraîné une aplasie médullaire au bout de deux mois qui persistera un an et demi. Six mois plus tard, en décembre 1963 : apparition d'un érythème noueux avec cuti-réaction phlycténulaire, sans autre manifestation tuberculeuse. A cette date, l'hémogramme était redevenu normal. La rémission hématologique est complète jusqu'en novembre 1967 (66 mois). Par la suite : 3 poussées légères d'hyperleucocytose réagissant bien à la reprise du traitement par MISULBAN. La survie actuelle atteint presque 10 ans.

- Les deux autres observations concernent d'anciens tuberculeux.

- Chez l'un, Monsieur H... : Mal de Pott en 1948, apparition d'une leucémie myéloïde chronique en 1961 rechute de tuberculose (miliaire à localisation pulmonaire et péritonéale, en 1968. Survie actuelle de 10 ans.

- Chez le second, Monsieur P... : Tuberculose pulmo-

naire en 1950, survenue d'une L.M.C. en juin 1963, rechute bacillaire (épanchement pleural tuberculeux) en novembre 1963 sans aucun réveil de la leucémie myéloïde chronique jusqu'à sa mort en 1969.

Chez ces deux malades, la rechute bacillaire survient simultanément, ou presque, avec une aplasie médullaire thérapeutique créée par le MISULBAN et pour l'un d'eux, traitée par les Corticoïdes.

Deux questions essentielles se posent à propos de ces observations :

I) Les rapports de causalité entre les deux maladies.

L'apparition d'une L.M.C. chez un tuberculeux a pu faire discuter autrefois l'étiologie tuberculeuse de cette hémopathie (NANTA).

Actuellement, on sait distinguer les réactions leucémoides de certaines formes de tuberculose et la L.M.C. authentique, qui est bien distinguée des autres myéloses prolifératives par l'existence d'un chromosome Philadelphie, par la diminution des phosphatases alcalines leucocytaires et par l'augmentation de la vitaminémie B12.

La survenue d'une manifestation tuberculeuse ou la rechute d'une tuberculose ancienne au cours d'une L.M.C. peuvent être attribuées à une altération profonde de moyens de défense par l'hémopathie elle-même ou par sa thérapeutique.

2) L'incidence éventuelle de l'apparition d'une Tuberculose sur l'évolution de la Leucémie myéloïde chronique.

- En effet, chez Madame D... et chez Monsieur P..., la survenue d'une tuberculose a été suivie d'une rémission importante de la

leucémie (4 à 5 ans).

- Par ailleurs, la survie actuelle de la L.M.C. est, chez deux des trois malades, de 10 ans.

En réalité, la rémission était survenue avant la minifestation tuberculeuse. La thérapeutique a pu avoir une double efficacité : d'une part, le traitement anti-tuberculeux enrayant cette surinfection, d'autre part, le traitement de l'hémopathie entraînant une aplasie médullaire qui inhibait l'évolution maligne et permettait la survie prolongée.

- B I B L I O G R A P H I E -

- 1 - ACHARD et WEIL - Arch.de Med.Expér., 1906, 71.
- 2 - ANDRE J. - Hémopathies et Tuberculose. Thèse Toulouse 1959.
- 3 - ASTALDI G., SAULI S., AIRO R., RATTI L., COSTA G. - Effect of Phytohemagglutinin on lymphocytes from different leukemias. Texas reports on biology and medicine, 1965, 23, 569.
- 4 - BACH J.F. - Les immunodépresseurs. La vie méd., 1969, 2, 180.
- 5 - BACH J.F., LABORDE M.A., DORMONT J. - Mode d'action des immunodépresseurs. Gaz.Med.Fr., 1971, 78, I, 47.
- 6 - BEARD M.F., PITNEY W.R., SANNEMAN E.H. - Serum concentrations of vitamin B12 in patients suffering from leukemia. Blood, 1954, 9, 789.
- 7 - BERNARD J. - Comment traiter les leucémies ?. Flammarion Ed., 1953.
- 8 - BERTHAUX P. - Immunopathologie. Med.int., 1969, 4, 617.
- 9 - BOGGS D. - The cellular composition of inflammatory exsudates

in human leukemias. Blood, 1960, 15, 466.

10 - BOUSSER J., BILSKI-PASQUIER G., ZITTOUN - Notions récentes sur la Leucémie myéloïde chronique et son traitement. Soc.Med. Hop.Paris, 1966, 117, 8, 665.

11 - BRAUDE A.I., FELTES J., BROOKS M. - Differences between the activities of mature granulocytes in leukemic and normal blood. J.of clinic.invest., 1957, 33, 1036.

12 - BROGARD J.M., IMLER M. - Tuberculose lointaine réveillée par la corticothérapie prolongée au cours de l'évolution d'une leucose myéloïde. Strasbourg médical, Fev. 1966, 132.

13 - BULGARELLI D.R. - Su alcuni interessanti case Ematologici osservati durante il trattaminto Streptomicinico. Minerva Pediat. 1951, 3, 497.

14 - CABANEL G., PHELIP X., CHOUTEAU J., VERDIER J.M. - l'inflammation secondaire et les anti-inflammatoires en rhumatologie. J. des Agr., 1970, 4, 231.

15 - CARBONE P.P., CANELLOS G.P., - Traitement de la Leucémie granulocytaire chronique. Rev.Med., 1970, 6, 295.

16 - COSTE F. - Deux cas de Tuberculose pulmonaire après traitement par A.C.T.H. et cortisone ; considérations sur le risque

tuberculeux en corticothérapie surrénalienne. Rev.de Rhumato., 1954, 21, 850.

I7 - CREYX J. - Sur un aspect de pseudo-leucémie myéloïde au cours d'une tuberculose pulmonaire aigüe. J.Med.Bordeaux, 1951, 128, 673.

I8 - CUSTER R.P., CROCKER W.J. - Myeloleukemoïd blood picture associated with tuberculosis. Folia Haematol., 1932, 46, 359.

I9 - DELAUNAY A. - Phagocytes et phagocytose. Atomes, 1968, 256, 416.

20 - DOAN C.A., SABIN F.R. - J.Exp.Med. 1927, 46, 315.

21 - DOCK G. - The influence of complicating diseases upon leukaemia. Am.J.Med.Sc., 1904, 127, 563.

22 - DOMINICI - Sur la transformation myéloïde de la rate. Soc.Biol., 1900, 73, 851, 949.

23 - DOMINICI, RUBENS-DUVAL - Réaction de la rate du cobaye tuberculeux. Arch.de Med.Exp., 1906, 58.

24 - DORMONT J. - La chimiothérapie immunodépressive. Cahiers Med.Lyonn., 1970, 46, 8, 671.

25 - ELSON L.A. - A comparison of the effects of radiation and

radiomimetic chemicals on the blood. Brit.J.of Haematol., 1955, I,I, 104.

26 - FELDMAN, STASNEY - Leukemoid reponse of tuberculous rabbits to administration of tuberculo-protein. Am.J.Med.Sci., 1937, 193, 28.

27 - GABRIELSEN A.E., GOOD R.A. - Advances in immunology. Eds F.J. DIXON Jr. et J.H. HUMPHREY, Academic Press, New York, 1967, 6, 91.

28 - GARDNER F.H., METTLER S.R. - Lympholeukemoid reaction of blood associated with miliary Tuberculosis. Blood, 1949, 4, 767.

29 - GHOSH S., BANERJI D.K., CHATTERJEA J.B. - Vitamin B12 in leukemia. Bull.Calcutta School Trop.Med., 1958, 6, 2.

30 - GIBSON A. - J.Path.Bact., 1946, 58, 469.

31 - GLASSER R.M., WALKER R.I., HERION J.C. - The significance of Hematologic Abnormalities in patients with Tuberculosis. Arch.of Int., 1970, 125, 4.

32 - GLENN J.C. - J.Immunol., 1945, 52, 65.

33 - GOSAU J. - Chronische myeloische Leukämie mit sepsis Tuberculosis acutissima. Folia Haemat., 1934, 52, 271.

33 bis - HALPERN B. - Le Système réticulo-endothélial et l'immunité. Triangle, 1966, 6, 5, 173.

34 - HANGEN J. - Phagocytosis in rabbits treated with oxyphenylbutazone and cortisone, studied by gold clearance test and electron microscopy. In Excerpta.Med. (Arthr.Rhum.), 1970, 6, 6, 131, 846.

35 - HEINLE R.W., WEIR D.R. - Morphologic ablation of chronic myeloid leukemia by active tuberculosis. Am.J.Med.Sc., 1944, 207, 450.

36 - HERSH E.M., WONG V.G., FREIREICH E.J. - Inhibition of the local inflammatory response in man by antimetabolites. Blood, 1966, 27, 38.

37 - HERZOG A.J. - Am.J.Path., 1938, 14, 595.

38 - HIRSCHBERG N. - Phagocytic activity in leukemia. Am.J.Med.Sc., 1939, 197, 706.

39 - HIRSCHFELD et JACOBY - Berl.Klin.Wochenschr., 1909, 4.

Übertragungs Versuche mit Hühnerleukämie. Zeitschrift für Klin. Med., 1910, 69, 107.

40 - HOFF F. - Über Funktionsänderungen der Leukozyten. Wien.Klin.Wschr., 1960, 72, 495.

- 41 - HOOGSTRAATEN B., BAKER H., GILBERT H.S. - Serum Folate and serum vitamin B12 in patients with malignant hematologic disorders. *Cancer Research*, 1965, 25, 1933.
- 42 - HOWELL K.M. - The failure of antibody formation in leukemia. *Arch.Int.Med.*, 1920, 26, 706.
- 43 - JAFFRE R.H. - Tuberculosis and Leukemia. *Am.Rev.Tuberc.*, 1933, 27, 32.
- 44 - JERSILD M. - Phagocytic activities of various types of leukocytes. *Acta.Med.Scandin.*, 1948, suppl. 211, 238.
- 45 - KAHN M.F., SOLNICA J., GUERIN B. - Physiopathologie de l'inflammation articulaire. *Actual.Rhumat.*, 1967, 182.
- 46 - KALINSKE R.W., HOEPRICH P. - Engulfment and bactericidal capabilities of peripheral blood leukocytes in chronic leukemias. *Cancer*, 1969, 23, 1094.
- 47 - KAPLOW L.S. - A histochemical procedure for localizing and evaluating leukocyte alkaline phosphatase activity in smears of blood and marrow. *Blood*, 1955, 10, 1023.
- 48 - KENNEDY B.J. - Cyclic leukocyte oscillations in chronic myelogenous leukemia during Hydroxyurea therapy. *Blood*, 1970, 35, 751.

49 - KERBER S., LEWI S. - La transformation blastique du lymphocyte. Med.Int., 1969, 4, 133.

50 - KIRKPATRICK C.H. - Immunosuppressive therapy. Postgrad.Med., 1970, 47, I, 151.

51 - KOLER R.K. SEAMAN A.J., OSGOOD E.E., VANBELLINGHEM P. - Myeloproliferative diseases. Diagnostic value of the leukocyte alkaline phosphatase test. Am.J.Clin.Path., 1958, 30, 295.

52 - KRUMBHAAR E.B. - Am.J.Med.Sci., 1926, 172, 519.

53 - LARSON D.L., TOMLINSON L.J. - Quantitative antibody studies in man. III. Antibody response in leukemia and other malignant lymphomata. J.ofClin.Invest., 1953, 32, 317.

54 - LIBANSKY J. - The investigation of the cellular type of immunity in patients with lymphoproliferative and myeloproliferative diseases. Int.J.Cancer, 1969, 4, 288.

55 - MANNICK J.A., EGDAHL R.H. - in Human transplantation. F.T. Report et J. Dausset ed. (Grune et Stratton, New York) 1968, 472.

56 - MARMONT A., DAMASIO E. - The phagocytic response to the L.E. factor of leukocytes from chronic granulocytic and acute leukemias. Current research in leukemia. Ed. By F.G.J. Hayhol. Cambridge University, 1965, 16.

- 57 - MARTIN J. - A propos du traitement des leucémies myéloïdes chroniques par le MISULBAN. Thèse Besançon, 1969, n° 65.
- 58 - MARZULLO E.R., de VEER J.A. - Am.J.Med.Sci., 1931, 162, 372.
- 59 - MATHE G. - Chimiothérapie des cancers. Expansion Ed., 1968, 173.
- 60 - MEYER L.M. - Studies on serum binding of vitamin B12. Mechanisms and clinical implications. Xth Int.Congr.Haemat. Series Haemat., Munksgaard Copenhagen, 1965, 3, 91.
- 61 - MILDNER E. - Case of miliary tuberculosis simulating acute blastic leukimia. J.A.M.A., 1961, 177, 106.
- 62 - MITCHELL R.M., STEVENS B.G., BUDTZ-OLSEN O.E. - Lancet, 1963, 2, 982.
- 63 - MITROVIC D., de SEZE S. - Protéases lysosomiales et inflammation locale. Rev.Rhum., 1970, 37, II, 741.
- 64 - MOLLIN D.L., ROSS G.I.M. - Serum vitamin B12 concentrations in leukemia and in some other haematological conditions. Brit.J. Haemat., 1955, 1, 155.
- 65 - MONCKEBERG J.G. - Verhandl.Dtsch.Path.Ges., 1912, 15, 460.
- 66 - MORESCHI C. - Uber antigene und pyogene Wirkung des Thyphusbacillus bei leukämischen Kranken. Ztschr.F.Immunitatsforsch u.

Exper. Therap., 1914, 21, 410.

67 - MARROW L.B., ANDERSON R.E. - Active tuberculosis in leukemia. Arch.Path., 1965, 79, 484.

68 - MULLER G.L. - Clinical significance of the blood on tuberculosis. New York, The Commonwealth Fund, 1943, 129.

69 - MULLERN et GROSSMAN - Beiträge sur Kenntnis der Primär-Erkrankungen der haematopoietischen Organe. Ziegler's Beitrage, 1912, Bd.LII, Heft 2.

70 - NANTA A. - Le rôle de la Tuberculose dans l'étiologie de la Leucémie myéloïde. Arch.Mal.Coeur, 1913, 38.

71 - NEVILLE C., OSWALD T.D. - Acute Tuberculosis and granulocytic disorders. Brit.Med.J., 1963, 1489.

72 - NOWELL P.C., HUNGERFORD D.A. - A minute chromosome in human granulocytic leukaemia. Science, 1960, 132, 1497.

73 - O'BRIEN J.R. - Non reactive Tuberculosis. J.Clin.Path., 1954, 7, 216.

74 - PERRAULT M. - Traitement actuel de l'asthme de l'adulte. Thérapeutique, 1969, 45, 4, 371.

- 75 - PERREAU P., GARDAIS J. - La survie de la Leucémie myéloïde chronique après aplasie par MISULBAN. Sem.Hop.Paris, 1969, 15, 964.
- 76 - ROSENTHAL F.D. - Erit.J.Tuberc., 1956, 50, 313.
- 77 - ROTKY H. - Uber die Fahigkeit von Leukämikern Antikörper zu erzeugen. Zentralbl.F.Inn.Med., 1914, 35, 953.
- 78 - SALTIEL J.C., HAZARD J. - Surveillance d'un traitement par les immuno-dépresseurs. Feuilletts du Prat., 1969, 34, 2, 131.
- 79 - SCHIER W.W., ROTH A., OSTROFF G., SCHRIF M.H. - Hodgkin's disease and immunity. Am.J.Med., 1956, 20, 94.
- 80 - SODEN P. - Les aplasies médullaires dans le traitement des Leucémies myéloïdes par le MISULBAN. Thèse Bordeaux, 1966, n° 154.
- 81 - STEINER P.E. - Etiology of hodgekin'disease. Skin reaction to avian and human tuberculin proteins in Hodgkin's disease. Arch. Int.Med., 1934, 54, II, 17.
- 82 - STRUMIA, BOERNER - Am.J.Path., 1937, 13, 335.
- 83 - SUSSMAN - Leukemia and Tuberculosis. The Practitioner, 1903, 536.
- 84 - SZTROSBERG E. - A propos de deux cas d'agranulocytose aigüe.

Etude critique des syndromes hématologiques révélant ou s'associant à la Tuberculose aigüe. Thèse, Paris, 1969, n° 202.

85 - TANIGAKI N., YAGI Y., MOORE G.E., PRESSMAN D. - Immunoglobulin production in human Leukemia cell lines. J. of Immunol., 1966, 97, 5, 634.

86 - TANZER J. - Les examens chromosomiques dans les hémopathies malignes. Rev.du Prat., 1967, 17, 1, 373.

87 - TANZER J., HAMPE A., BENSIMON P., BOIRON M., BERNARD J. - L'évaluation cytochimique de la phosphatase alcaline leucocytaire dans la Leucémie myéloïde chronique. Son intérêt pratique. N.R.F. Hématol., 1965, 5, 873.

88 - TANZER J., JACQUILLAT C., WEIL M., LEVY D., NAJEAN Y., BOIRON M., BERNARD J. - Effets de l'HYDROXYUREE dans la Leucémie myéloïde chronique. Presse Med., 1966, 74, 2, 929.

89 - TIMSON J. - HYDROXYUREA : comparison of cytotoxic and antimitotic activities against Human lymphocytes in vitro. Brit.J.Cancer 1969, 23, 337.

90 - TURIAF J., MARLAND P., LOCKHAERT A. - Tuberculose pulmonaire et cortisone. Rev.Tub., 1954, 18, 774.

91 - TWOMEY J.J., LEAVELL B.S. - Leukemoid reactions to Tuberculosis Arch.Int.Med., 1965, 116, 21.

- 92 - ULRICH et PARKS - New England J. Med., 1940, 222, 711.
- 93 - WEINSTEIN G. - The Heterophil antibody test in leukemia and leukemoid conditions. Am.J.of Med.Sci., 1935, 190, 106.
- 94 - WHANG-PENG J., CANELLOS G.P., CARBONE P.P., TJIO J.H. - Clinical implications of cytogenetic variants in chronic myelocytic Leukemia. Blood, 1968, 32, 735.
- 95 - WITTS L.J., BLACKBURN E.K., CALLENDER S.T., DACIE J.V., DAVIDSON W.M., DOLL R. - Chronic granulocytic Leudemia : comparison of radiotherapy and Busulfan therapy. Brit.Med.J., 1968, I, 201.

